

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年11月22日 (22.11.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/87834 A1

(51) 国際特許分類: C07D 209/08, 209/14, 215/12, 223/16, 265/36, 401/06, 401/12, 401/14, 403/06, 403/12, 405/12, 405/14, A61K 31/404, 31/454, 31/4709, 31/4725, 31/538, 31/541, 31/55, 31/551, A61P 3/04, 43/00

305-0045 茨城県つくば市梅園2丁目5番地3 B-305号 Ibaraki (JP). 麻生和義 (ASO, Kazuyoshi) [JP/JP]; 〒569-1044 大阪府高槻市上土室1丁目10番5-307号 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/04015

(74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2001年5月15日 (15.05.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-148674 2000年5月16日 (16.05.2000) JP
特願2001-116219 2001年4月13日 (13.04.2001) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

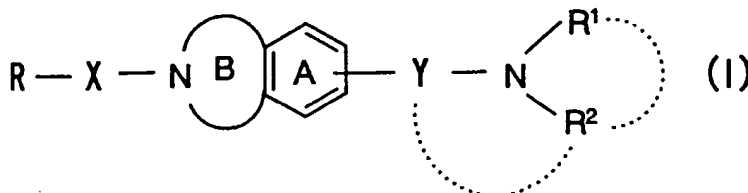
(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 石原雄二 (ISHIHARA, Yuji) [JP/JP]; 〒664-0874 兵庫県伊丹市山田3丁目3番8号 Hyogo (JP). 寺内 淳 (TERAUCHI, Jun) [JP/US]; 15206 ペンシルバニア州 ピッツバーグ市 5701番 センターアベニューアパート804号室 Pennsylvania (US). 鈴木伸宏 (SUZUKI, Nobuhiro) [JP/JP]; 〒305-0861 茨城県つくば市大字谷田部1077番地50 Ibaraki (JP). 竹河志郎 (TAKEKAWA, Shiro) [JP/JP]; 〒

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MELANIN-CONCENTRATING HORMONE ANTAGONIST

(54) 発明の名称: メラニン凝集ホルモン拮抗剤



(57) Abstract: A melanin-concentrating hormone antagonist which contains a compound represented by the formula or a salt thereof: (I) wherein R represents hydrogen, halogeno, or an optionally substituted cyclic group; X represents a bond or a spacer in which the main chain has

one to ten atoms; Y represents a spacer in which the main chain has one to six atoms; ring A represents a benzene ring which may have other substituent(s); ring B represents a five- to nine-membered nitrogenous nonaromatic heterocycle which may have other substituent(s); and R¹ and R² are the same or different and each represents hydrogen, an optionally substituted hydrocarbon group, or an optionally substituted heterocyclic group, or R¹ and R² may form an optionally substituted nitrogenous heterocycle in cooperation with the adjacent nitrogen atom and R² may form an optionally substituted nitrogenous heterocycle in cooperation with the adjacent nitrogen atom and Y. The antagonist is useful as a preventive/remedy for adiposity, etc.

[続葉有]

BEST AVAILABLE COPY

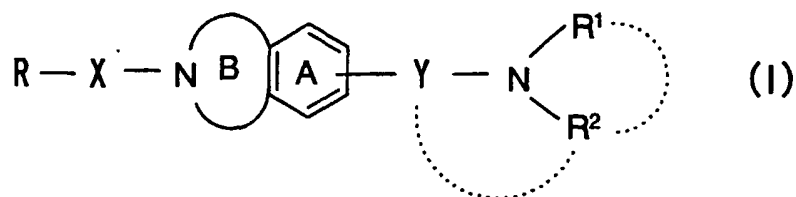
WO 01/87834 A1

WO 01/87834 A1



(57) 要約:

式:



[式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；

Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；

Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；

A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；

B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；

R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい] で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤は、肥満症などの予防・治療剤として有用である。

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

1

明 細 書

メラニン凝集ホルモン拮抗剤

5 技術分野

本発明は、肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤に関する。

背景技術

- 10 摂食行動はヒトを含め、多くの生物にとって、欠くことの出来ない行為である。そのため、摂食行動に異常をきたすと正常な生命活動に狂いが生じ、疾患につながる場合が多い。近年、食事環境の変化に伴い、肥満が社会的な問題になりつつある。肥満はさらに糖尿病、高血圧、動脈硬化症などの生活習慣病の重大なリスクファクターであるだけでなく、体重増加が膝などの関
- 15 節に過度の負担を与えることにより、関節炎や疼痛をもたらすことも広く知られている。また、ダイエットブームなどにより、減量を望む潜在人口も多い。一方、遺伝的あるいはストレスなどの神経症などが原因で起きる過食症などの摂食障害も多数報告されている。

- 20 そのため、肥満の予防・治療剤あるいは摂食抑制剤の開発研究が古くから活発に進められており、中枢性食欲抑制薬としてはマジンドール(mazindol)が市販されている。

- 一方、レプチンに代表される食欲調節因子が最近数多く見いだされつつあり、これらの食欲調節因子の働きを制御する新たな抗肥満薬あるいは食欲抑制薬の開発が進められている。なかでもメラニン凝集ホルモン（以下、MCH
- 25 と略記することもある）は、視床下部由来のホルモンで、食欲亢進作用を有することが知られている。さらに、MCH ノックアウトマウスは日常行動が正常であるにもかかわらず、正常マウスと比べて、摂食量が有意に減少し、かつ体重も軽いことが報告されている[ネイチャー (Nature)、396 巻、670 頁、1998 年]。これらのことから、MCH 拮抗薬ができれば優れた食欲抑制薬ある

WO 01/87834

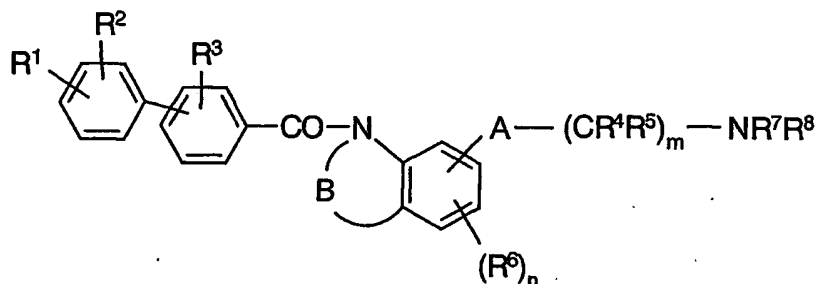
PCT/JP01/04015

2

いは抗肥満薬になると期待されているが、未だ MCH 拮抗作用を有する化合物、特に非ペプチド型化合物は知られていない。

アミン誘導体として、以下の化合物が知られている。

- 5 1) 特表平 10-504315 には、5-HT_{1D} アンタゴニスト活性を有する式



- 〔式中、R¹は、水素、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、COC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、アシル、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、CHO、SR⁹、SOR⁹、SO₂R⁹、SO₂NR¹⁰R¹¹、CO₂R¹⁰、NR¹⁰SO₂R¹¹、CONR¹⁰R¹¹、CO₂NR¹⁰R¹¹、CONR¹⁰(CH₂)_pCO₂R¹¹、(CH₂)_pNR¹⁰R¹¹、(CH₂)_pCONR¹⁰R¹¹、(CH₂)_pNR¹⁰COR¹¹、(CH₂)_pCO₂C₁₋₆アルキル、CO₂(CH₂)_pOR¹⁰、CONHNR¹⁰R¹¹、NR¹⁰R¹¹、NR¹⁰CO₂R¹¹、NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹、CR¹⁰=NOR¹¹、CNR¹⁰=NOR¹¹（ここに、R¹⁰およびR¹¹は独立して水素またはC₁₋₆アルキルであり、pは1ないし4である）であり；

- R²およびR³は独立して、水素、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆シクロアルケニル、C₁₋₆アルコキシ、アシル、アリール、アシルオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルOC₁₋₆アルキル、CO₂R¹⁰、CONR¹⁰R¹¹、NR¹⁰R¹¹（ここに、R¹⁰およびR¹¹は独立して水素またはC₁₋₆アルキルである）であり；

- 25 R⁴およびR⁵は独立して、水素またはC₁₋₆アルキルであり；

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

3

R^6 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシであり；

R^7 および R^8 は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、アラルキル、または結合している窒素原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される1
5 または2個の複素原子を含有する所望により置換されていてもよい5ないし7員複素環を形成し；

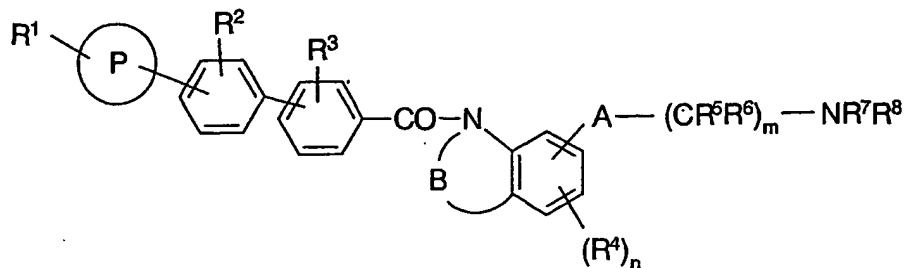
Aは酸素、 $S(O)_q$ （ここに、 q は0、1または2である）、 $CR^4=CR^5$
または CR^4R^5 （ここに、 R^4 および R^5 は独立して水素または C_{1-6} アルキルである）であるか、またはAは NR^{12} （ここに、 R^{12} は水素または C_{1-6}
10 アルキルである）であり；

Bは $(CR^{13}R^{14})_q$ （ここに、 q は2、3または4であり、 R^{13} および R^{14}
は独立して水素または C_{1-6} アルキルである）であるか、またはBは $(CR^{13}R^{14})_r-D$ （ここに、 r は0、1または2であり、Dは酸素、硫黄または $CR^{13}=CR^{14}$ である）であり；

15 m は1ないし4であり；および n は1または2を意味する]で示される化合物またはその塩が記載されている。

具体例としては、1-(4'-アセトアミドメチル-2'-メチルピフェニル-4-カルボニル)-5-クロロ-2,3-ジヒドロ-6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1H-インドールや1-(4'-アセトアミドメチル-2'-メチルピフェニル-4-カルボニル)-2,3-ジヒドロ-6-(3-ジメチルアミノプロピル)-5-エトキシ-1H-インドールなどが記載されている。

2) 特表平9-506885 (WO95/17398) には、5-HT_{1D} アンタゴニスト活性を有する式



25

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

4

〔式中、Pは酸素、窒素または硫黄から選択される1または3個のヘテロ原子を含有する5ないし7員複素環であり；

- 5 R^1 、 R^2 および R^3 は、独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、アシル、アール、アシルオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、 CO_2R^9 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ （ここに、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルである）であり；
 R^4 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシである）であり；

- 10 R^5 および R^6 は独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり；
 R^7 および R^8 は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、アラルキル、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される1または2個のヘテロ原子を含有する所望により置換されていてもよい5ないし7員複素環を形成し；

- 15 Aは酸素、 $S(O)_n$ （ここに、nは0、1または2である）であるか、またはAは NR^{12} （ここに、 R^{12} は水素または C_{1-6} アルキルである）であるか、またはAは $CR^5=CR^6$ または CR^5R^6 （ここに、 R^5 および R^6 は独立して水素または C_{1-6} アルキルである）であり；
mは1ないし4であり；

- 20 nは1または2であって；
Bは $-(CR^{13}R^{14})_q-$ （ここに、qは2、3または4であり、 R^{13} および R^{14} は独立して水素または C_{1-6} アルキルである）であるか、またはBは $(CR^{13}R^{14})_r-D$ （ここに、rは0、1または2であり、Dは酸素、硫黄または $CR^{13}=CR^{14}$ である）を意味する〕で示される化合物またはその塩が記載されている。

25 具体例としては、[7-(2-ジメチルアミノエトキシ)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-[2'-メチル-4'-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メタノンや[7-(3-ジメチルアミノプロピル)-6-メトキシ-3,

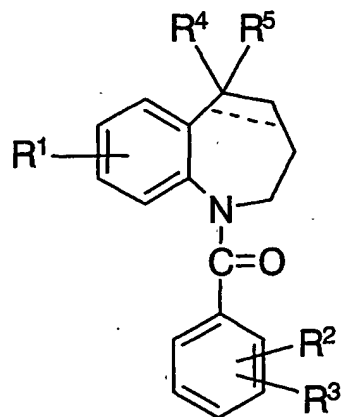
WO 01/87834

PCT/JP01/04015

5

4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-[2'-メチル-4'-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メタノンなどが記載されている。

3) 特開平6-211800には、バソプレシン拮抗活性あるいはオキシ
5 トシン拮抗活性を有する式



〔式中 R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルカノイルオキシ基、
置換基として低級アルキル基及び低級アルカノイル基なる群より選ばれた基
を有することのあるアミノ低級アルコキシ基、カルボキシ置換低級アルコキ
10 シ基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシ基又は置換基として低
級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル低級アルコキシ基を示す。
 R^4 は水素原子、基- NR^6R^7 (R^6 及び R^7 は、同一又は異なって、水素原
子、低級アルキル基、低級アルケニル基又はフェニル環上に置換基としてハ
ロゲン原子を有するベンゾイル基を示す。)、低級アルケニルオキシ基、水
15 酸基置換低級アルキル基、基- $O-CO-ANR^8R^9$ (Aは低級アルキレン
基を示す。 R^8 及び R^9 は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基
を示す。また R^8 及び R^9 はこれらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしく
は酸素原子を介し又は介することなく5~6員環の飽和又は不飽和の複素環
を形成してもよい。該複素環上には、低級アルキル基が置換していてもよい。)、
20 基- $O-R^{10}$ (R^{10} はアミノ酸残基を示す。)、低級アルコキシカルボニル
置換低級アルキリデン基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基、
カルボキシ置換低級アルキル基、基- $ACONR^{11}R^{12}$ (Aは前記に同じ。

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

6

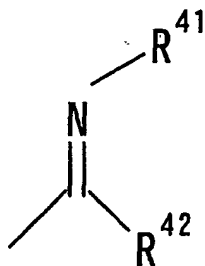
R^{11} 及び R^{12} は、同一又は異なって、水素原子、水酸基を有することのある低級アルキル基、ピペリジン環上にフェニル低級アルキル基を有することのあるピペリジニル基、カルバモイル置換低級アルキル基、ピリジル置換低級アルキル基、ピリジル基、基- $ANR^{39}R^{40}$ (Aは前記に同じ。 R^{39} 及び R^{40} は、同一又は異なって、水素原子又は水酸基を有することのある低級アルキル基を示す。また R^{39} 及び R^{40} は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5~6員環の飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には、低級アルキル基が置換していてもよい。)、ピラジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピラジニル置換低級アルキル基、ピロール環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピロリル置換低級アルキル基、ピロリジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピロリジニル置換低級アルキル基、又はフェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル基を示す。また R^{11} 及び R^{12} は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5~7員環の飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、置換基として低級アルキル基及び低級アルカノイル基なる群より選ばれた基を有することのあるアミノ基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基、フェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル基、シアノ置換低級アルキル基、低級アルケニル基、オキシラニル置換低級アルキル基、カルバモイル置換低級アルキル基、置換基として水酸基及び低級アルキル基を有することのあるアミノ基なる群より選ばれた基を1~2個有する低級アルキル基又はピロリジニルカルボニル低級アルキル基が置換していてもよい。)、基- $OACONR^{23}R^{24}$ (Aは前記に同じ。 R^{23} 及び R^{24} は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基、カルボキシ置換低級アルキル基、ピペリジン環上に低級アルキル基を有することのあるピペリジニル基又は基-B- $NR^{23A}R^{24A}$ (式中Bは低級アルキレン基を示す。 R^{23A} 及び R^{24A} は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。また R^{23A} 及び R^{24A} は、これらが結合する窒素原子と共に

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

7

- 窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく 5～6 員環の飽和の複素環を形成してもよい。)を示す。R²³及びR²⁴は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく 5～7 員環の飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には低級アルキル基が置換していてもよい。)、ピロリジン環上に低級アルコキシカルボニル基を有するピロリジニルカルボニル低級アルコキシ基、低級アルコキシ置換低級アルカノイルオキシ基、基-BOCOANR²⁵R²⁶ (Aは前記に同じ。Bは低級アルキレン基を示す。R²⁵及びR²⁶は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。)、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ置換低級アルキリデン基、基-OANR²⁷R²⁸ (Aは前記に同じ。R²⁷及びR²⁸は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルスルホニル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノチオカルボニル基、基



- (R⁴¹は水素原子又はシアノ基を示す。R⁴²は低級アルキル基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基を示す。)、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、ハロゲン原子置換低級アルキルスルホニル基又は低級アルキル基を有することのあるアミノ置換低級アルキル基を示す。R²⁷及びR²⁸は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく 5～10 員環の単環もしくは二項環の飽和又は不飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には、オキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基又は低級アルカノイルアミノ基が置換していてもよい。)、シアノ基、シアノ置換低級アルキル基、フ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

8

エニル環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるフェニルスルホニルオキシ基もしくは水酸基を有する低級アルコキシ基、基- $\text{ANR}^{29}\text{R}^{30}$ (Aは前記に同じ。R²⁹は水素原子又は低級アルキル基を示す。R³⁰は低級アルケニル基、シクロアルキル基又は低級アルキニル基を示す。R²⁹及び

5 R³⁰は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5~6員環の飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には、低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルキル基及び低級アルカノイル基なる群より選ばれた基を有することのあるアミノ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシカルボニル基又は置換基として低級アル

10 キル基を有することのあるアミノカルボニル基が置換していてもよい。)、フェニル環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるフェニルスルホニルオキシ置換低級アルキル基、フタルイミド置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキリデン基、ハロゲン原子置換低級アルキル基、イミダゾリル置換低級アルキル基、1, 2, 4-トリアゾリル置換低級アルコキシ基、

15 1, 2, 3, 4-テトラゾリル置換低級アルコキシ基、1, 2, 3, 5-テトラゾリル置換低級アルコキシ基、1, 2, 3, 4-テトラゾリル置換低級アルキル基、1, 2, 3, 5-テトラゾリル置換低級アルキル基、1, 2, 4-トリアゾリル置換低級アルキル基、カルボキシ置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシ基、ピリジルチオ置換低級アルコキシ基、ピリミジン環上に低級アルキル基を有することのあるピリミジ

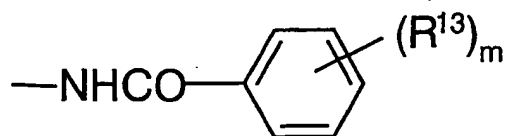
20 ニルチオ置換低級アルコキシ基、イミダゾリルチオ置換低級アルコキシ基、ピリジルスルフィニル置換低級アルコキシ基、ピリジルスルホニル置換低級アルコキシ基、イミダゾリルスルフィニル置換低級アルコキシ基又はイミダゾリルスルホニル置換低級アルコキシ基を示す。R⁵は水素原子又は水酸基を示す。R⁴とR⁵とは、一緒になってオキソ基を形成してもよい。R²は水素原子、低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基を示す。

25 R³は基

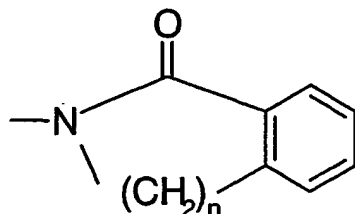
WO 01/87834

PCT/JP01/04015

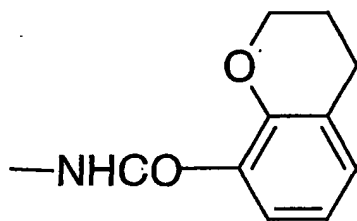
9



- (R^{13} は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、低級アルキル基、ピペラジン環の4位に低級アルカノイル基を有するピペラジニル低級アルコキシ基、イミダゾリル置換低級アルコキシ基、ピペリジン環上に低級アルカノイルアミノ基を有するピペリジニル低級アルコキシ基、1, 2, 4-トリアゾリル置換低級アルコキシ基、低級アルキル基を有することのあるウレイド置換低級アルコキシ基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ置換低級アルコキシ基を示す。mは0又は1～3の整数を示す。フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基及びニトロ基からなる群より選ばれた基を1～3個有するフェニル低級アルカノイルアミノ基、基



(nは1又は2を示す) 又は基



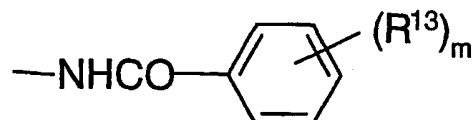
- を示す。ベンゾアセピン骨格の4, 5位の炭素間結合は一重結合又は二重結合を示すものとする。ただし R^1 が水素原子又はハロゲン原子を示し、 R^4 が水素原子、基- NR^6R^7 (R^6 及び R^7 は、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有するベンゾイル基以外の前記 R^6 及び R^7 を示す。)、基- $OCO-ANR^8R^9$ (Aは前記に同じ。 R^8 及び R^9 は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。)、水酸基置換低級アルキル基、カルボ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

10

キシ置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシ
 基又は基 $-O-A-NR^{27}R^{28}$ (A は前記に同じ。 R^{27} 及び R^{28} は、同一又は異な
 5 基
 又は水素原子又は低級アルキル基を示す。)を示し、 R^5 が水素原子
 又は水酸基を示すか又は R^4 と R^5 が一緒になってオキソ基を示し、更に R^3
 が基



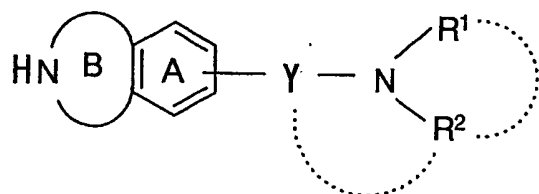
を示す場合には、 R^{13} はカルバモイル基、ピペラジン環の4位に低級アルカ
 ノイル基を有するピペラジニル低級アルコキシ基、イミダゾリル置換低級アル
 コキシ基、ピペリジン環上に低級アルカノイルアミノ基を有するピペリジ
 10 ニル低級アルコキシ基、1, 2, 4-トリアゾリル置換低級アルコキシ基又は
 低級アルキル基を有することのあるウレイド置換低級アルコキシ基でなけ
 ればならない。] で表される化合物またはその塩が記載されている。

具体例としては、 $N-[4-[[7-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カル
 15 ボニル]フェニル]-2-メチルベンズアミド$ などが記載されている。

肥満症の予防・治療剤などとして有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全なメラニン凝集ホルモン拮抗剤の開発が切望されている。

発明の開示

20 本発明者らはMCH拮抗作用を有する化合物について鋭意検討を行なった結果、式



(式中の記号は前記と同意義を示す)で表される化合物に、式 $R-X-$ (式
 中の記号は前記と同意義を示す)で表される基を導入した誘導体が優れたMCH
 25 拮抗作用を有することを見いだし、本発明を完成した。

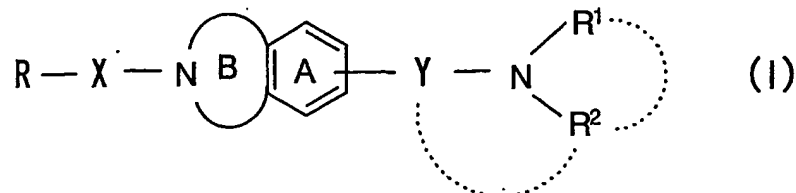
WO 01/87834

PCT/JP01/04015

11

すなわち、本発明は、

1) 式



[式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；

Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；

Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；

A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；

B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；

R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい] で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤；

2) Rが置換基を有していてもよい環状基であり、Xが主鎖の原子数1ないし6のスペーサーであり、R¹およびR²が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とが隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成するか、R²が隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する前記1)記載の剤；

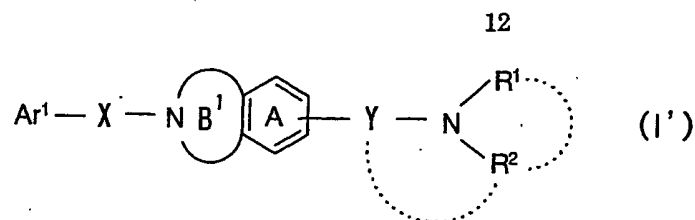
3) メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である前記1)記載の剤；

4) 肥満症の予防・治療剤である前記1)記載の剤；

5) 式

WO 01/87834

PCT/JP01/04015



[式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を；

Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；

Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；

5 A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；

B¹環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；

R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは

10 隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環（ピペリジンを除く）を形成していてもよい。ただし、XがCOであるとき、B¹環がそれぞれさらに置換基を有していてもよいアゼパンまたは4, 5-ジヒドロアゼピンでないか、またはAr¹が置換基を有していてもよいビフェニルでない。また、Yは-CO-(C(R_a)H)_{n_a}-（R_aは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、n_aは1ないし10の整数を示す）でなく、アミノ基で置換された2環性含窒素複素環を有しない。]で表される化合物またはその塩；

6) Xが主鎖の原子数1ないし10のスペーサーであり、R¹およびR²が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とが隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成するか、R²が隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環（ピペリジンを除く）を形成する前記5)記載の化合物；

25 7) Ar¹で示される環状基が芳香族基である前記5)記載の化合物；

8) 芳香族基が、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素および5ないし10員芳香族複素環から選ばれる2または3個で形成され

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

13

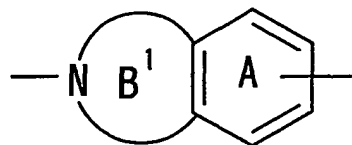
る芳香環集合体から任意の水素原子 1 個を除いた基である前記 7) 記載の化合物；

- 9) X および Y で示されるスペーサーが、 $-O-$ ； $-S-$ ； $-CO-$ ； $-SO-$ ； $-SO_2-$ ； $-NR^8-$ (R^8 は水素原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルを示す)；および置換基を有していてもよい 2 価の C_{1-6} 非環式炭化水素基から選ばれる 1 ないし 3 個からなる 2 価基である前記 5) 記載の化合物；

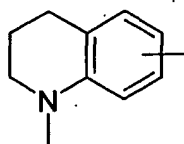
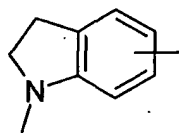
10) X が CO である前記 5) 記載の化合物；

- 10) 11) Y が置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニレンである前記 5) 記載の化合物；

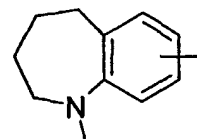
12) 式



で表される基が、



または



15

である前記 5) 記載の化合物；

13) R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する前記 5) 記載の化合物；

14) R^1 および R^2 が C_{1-6} アルキルである前記 5) 記載の化合物；

- 20) 15) 前記 5) 記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物；

16) 前記 5) 記載の化合物のプロドラッグ；

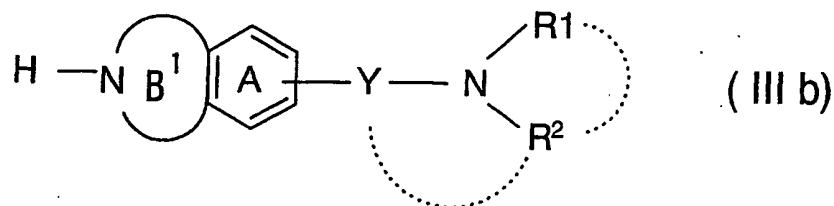
17) 式： Ar^1-X-L (IIb)

[式中、L は脱離基を、その他の記号は前記 5) 記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩と、式

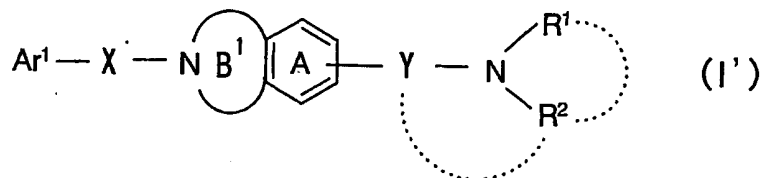
WO 01/87834

PCT/JP01/04015

14

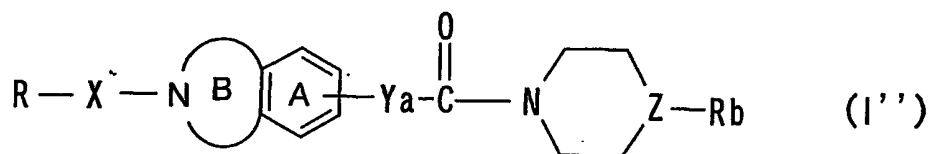


[式中の記号は前記 5) 記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式



- 5 [式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造方法；

1 8) 式



- 10 [式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；

Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；

Y aは主鎖の原子数1ないし5のスペーサーを；

A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；

- 15 B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；

ZはCHまたはNを；

R bは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。ただし、Y aはアミノ基で置換された2環性含窒素複素環を有しない。]で表される化合物またはその塩。

- 20 1 9) Rが水素原子である前記 1 8) 記載の化合物；

2 0) Y aが $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ (w1 および w2 は0ないし5の整数を、かつ w1 + w2 が0ないし5を示す) である前記 1 8) 記載の化合物；

WO 01/87834

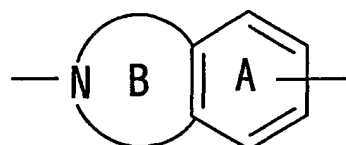
PCT/JP01/04015

15

2 1) ZがCHである前記 1 8) 記載の化合物；

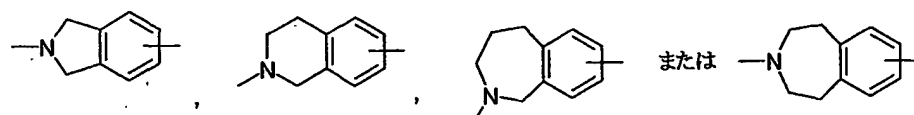
2 2) R bが置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールである前記 1 8) 記載の化合物；

2 3) 式



5

で表される基が、



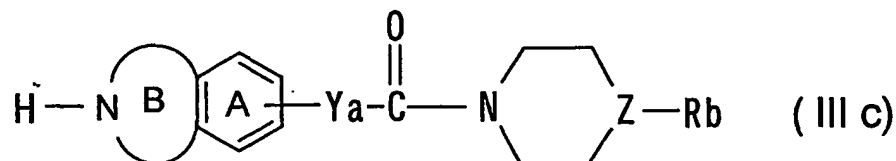
である前記 1 8) 記載の化合物；

2 4) 前記 1 8) 記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物；

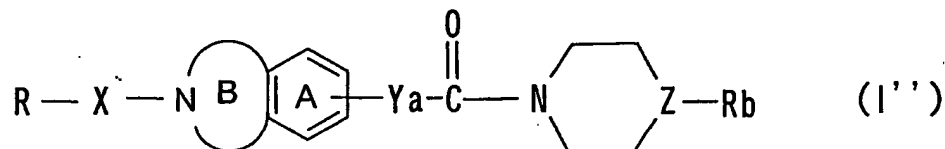
10 2 5) 前記 1 8) 記載の化合物のプロドラッグ；

2 6) 式: R-X-L (IIa)

[式中、Lは脱離基を、その他の記号は前記 1 8) 記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩と、式



15 [式中の記号は前記 1 8) 記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式



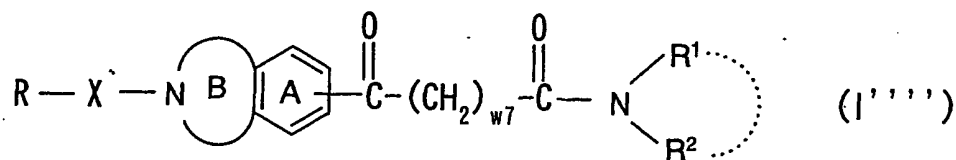
[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造方法；

20 2 7) 式

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

16



[式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；

Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；

5 A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；

B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；

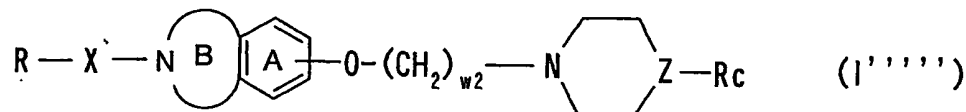
w7は0ないし4の整数を；

10 R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよい。]で表される化合物またはその塩；

28) 前記27) 記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物；

29) 前記27) 記載の化合物のプロドラッグ；

15 30) 式



[式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；

Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；

20 A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；

B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；

w2は0ないし5の整数を；

ZはCHまたはNを；

25 Rcは置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]で表される化合物またはその塩；

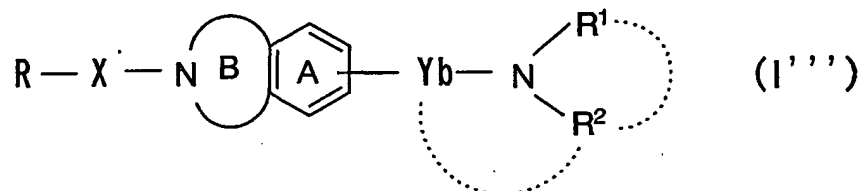
WO 01/87834

PCT/JP01/04015

17

- 3 1) ZがCHである前記3 0) 記載の化合物；
- 3 2) R cが置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールである前記3 0) 記載の化合物；
- 3 3) 前記3 0) 記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物；
- 5 3 4) 前記3 0) 記載の化合物のプロドラッグ；
- 3 5) 摂食抑制剤である前記1) 記載の剤；
- 3 6) 前記1) 記載のメラニン凝集ホルモン拮抗剤と、糖尿病治療薬、高血圧治療薬および動脈硬化症治療薬から選ばれる少なくとも1種以上とを組み合わせる医薬；
- 10 3 7) 式 (I) で表される化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるメラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防または治療方法；

3 8) 式



- 15 [式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；
- Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；
- Ybは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；
- A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；
- 20 B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；
- R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環（ピペリジンを除く）を形成してもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。ただし、Ybは-CO-(C(R a)H)_{n a}- (R aは水素原子または置換基を有していても
- 25

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

18

よい炭化水素基を、 n, a は 1 ないし 10 の整数を示す) でない。] で表される化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症の予防または治療方法;

39) メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤を製造するための、式 (I) で表される化合物またはその塩の使用;

40) 肥満症の予防・治療剤を製造するための、式 (I') で表される化合物またはその塩の使用; などに関する。

R および Ar^1 で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、芳香族基、非芳香族環状炭化水素基、非芳香族複素環基などが挙げられる。

ここで、「芳香族基」としては、例えば、単環式芳香族基、縮合芳香族基、環集合芳香族基などが挙げられる。

該単環式芳香族基としては、単環式芳香環から任意の 1 個の水素原子を除いてできる 1 価基が挙げられる。該「単環式芳香環」としては、例えばベンゼン環、5 または 6 員芳香族複素環が挙げられる。

「5 または 6 員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子 1 個以上 (例えば、1~3 個) を含む 5 または 6 員芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、フラザンなどが挙げられる。

「単環式芳香族基」の具体例としては、フェニル、2-または 3-チエニル、2-, 3-または 4-ピリジル、2-または 3-フリル、2-, 4-または 5-チアゾリル、2-, 4-または 5-オキサゾリル、1-3-または 4-ピラゾリル、2-ピラジニル、2-, 4-または 5-ピリミジニル、1-, 2-または 3-ピロリル、1-, 2-または 4-イミダゾリル、3-または 4-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

19

オキサジアゾール-3-イルなどが挙げられる。

「縮合芳香族基」としては、縮合多環式(好ましくは2ないし4環式、さらに好ましくは2または3環式)芳香環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基を示す。該「縮合多環式芳香環」としては、縮合多環式芳香族炭化水素、縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。

該「縮合多環式芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数9ないし14の縮合多環式(2または3環式)芳香族炭化水素(例、ナフタレン、インデン、フルオレン、アントラセンなど)などが挙げられる。

該「縮合多環式芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上(例えば、1~4個)を含む9ないし14員、好ましくは9または10員の縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。「縮合多環式芳香族複素環」は、さらに好ましくは10員縮合多環式芳香族複素環である。

「縮合多環式芳香族複素環」の具体例としては、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、イソキノリン、キノリン、インドール、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタラジン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、フタルイミド、チオキサントテンなどが挙げられる。

「縮合芳香族基」の具体例としては、1-ナフチル;2-ナフチル;2-,3-,4-,5-または8-キノリル;1-,3-,4-,5-,6-,7-または8-イソキノリル;1-,2-,3-,4-,5-,6-または7-インドリル;1-,2-,4-または5-イソインドリル;1-,5-または6-フタラジニル;2-,3-または5-キノキサリニル;2-,3-,4-,5-または6-ベンゾフラニル;2-,4-,5-または6-ベンゾチアゾリル;1-,2-,4-,5-または6-ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

「環集合芳香族基」は、2個以上(好ましくは2または3個)の芳香環が単結合で直結していて、環を直結している結合の数が環系の数より1個少ない芳

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

20

香環集合体から任意の水素原子 1 個を除いた基を意味する。

該芳香環集合体としては、例えば、炭素数 6 ないし 14 の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素（例、ベンゼン、ナフタレンなど）および 5 ないし 10 員（好ましくは 5 または 6 員）芳香族複素環から選ばれる 2 または 3 個（好ましくは 2 個）で形成される芳香環集合体などが挙げられる。

芳香環集合体の好ましい例としては、例えばベンゼン、ナフタレン、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾールおよびベンゾフランから選ばれる 2 または 3 個の芳香環からなる芳香環集合体が挙げられる。

「環集合芳香族基」の具体例としては、2-,3-または 4-ピフェニル；3-(1-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ベンズオキサゾリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(3-インドリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-インドリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；4-フェニルチアゾール-2-イル；4-(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イル；4-フェニル-1,3-オキサゾール-5-イル；5-フェニル-イソチアゾール-4-イル；5-フェニルオキサゾール-2-イル；4-(2-チエニル)フェニル；4-(3-チエニル)フェニル；3-(3-ピリジル)フェニル；4-(3-ピリジル)フェニル；6-フェニル-3-ピリジル；5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル；4-(2-ナフチル)フェニル；4-(2-ベンゾフラニル)フェニル；4,4'-テルフェニル；5-フェニル-2-ピリジル；2-フェニル-5-ピリミジニル；4-(4-ピリジル)フェニル；2-フェニル-1,3-オキサゾール-5-イル；2,4-ジフェニル-1,3-オキサゾール-5-イル；3-フェニル-イソオキサゾール-5-イル；5-フェニル-2-フリル；4-(2-フリル)フェニルなどが挙げ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

21

られる。

- 前記した「芳香族基」のなかでも、「炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素および5ないし10員芳香族複素環から選ばれる2または3個で形成される芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基
- 5 (好ましくは2-,3-または4-ピフェニリル;6-フェニル-3-ピリジル、5-フェニル-2-ピリジルなど)」が好ましい。

「非芳香族環状炭化水素基」としては、例えば C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニルなどが挙げられる。

- 10 ここで、 C_{3-8} シクロアルキルの具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。

- C_{3-8} シクロアルケニルの具体例としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオ
- 15 クテニルなどが挙げられる。

前記した「非芳香族環状炭化水素基」のなかでも、 C_{3-8} シクロアルキルが好ましく、とりわけシクロヘキシルが好ましい。

- 「非芳香族複素環基」としては、例えば、単環式非芳香族複素環基、縮合
- 20 多環式非芳香族複素環基などが挙げられる。

- 該「単環式非芳香族複素環基」としては、単環式非芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基が挙げられる。該「単環式非芳香族複素環」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1~3個)を含む5ないし8員の
- 25 単環式非芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ピペラジン、モルホ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

22

リン、チオモルホリン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサメチレンイミンなどが挙げられる。

「縮合多環式非芳香族複素環基」としては、縮合多環式(好ましくは2ないし4環式、さらに好ましくは2または3環式)非芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基を示す。該「縮合多環式非芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上(例えば、1~4個)を含む9ないし14員、好ましくは9または10員の縮合多環式非芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンズイミダゾール、ジヒドロベンズオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンズイソチアゾール、ジヒドロナフト[2,3-b]チオフェン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロフェナントリジン、ヘキサヒドロフェノチアジン、ヘキサヒドロフェノキサジン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロナフチリジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロシンノリン、テトラヒドロカルバゾール、テトラヒドロ-β-カルボリン、テトラヒドロアクリジン、テトラヒドロフェナジン、テトラヒドロチオキサンテンなどが挙げられる。

前記した「非芳香族複素環基」のなかでも、「5ないし8員の単環式非芳香族複素環基(好ましくはピペリジノ;ピペラジニル;ピロリジニルなど)」が好ましい。

RおよびAr¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」は、好ましくは芳香族基、さらに好ましくは単環式芳香族基(好ましくはフェニル、ピロリルなど)または環集合芳香族基(好ましくはビフェニルなど)である。

RおよびAr¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、例えばオキシ、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₃アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

23

ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₄アリールオキシ-C₁₋₆アルキル(例、フ
 エノキシメチルなど)、C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₄アリール-C₂₋₆アルケニル(例、
 メチルフェニルエテニルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロア
 ルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されてい
 5 てもよいC₁₋₆アルキルチオ、置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル、
 ヒドロキシ、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ、置換基を有
 していてもよいC₇₋₁₉アラルキルオキシ、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄
 アリール-カルバモイル、アミノ、アミノ-C₁₋₆アルキル(例、アミノメチ
 ル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノ-C₁₋₆アル
 10 キルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピ
 ルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、ジメチルアミ
 ノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルア
 ミノなど)、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキル(例、メチルアミノ
 メチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノ
 15 エチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキ
 ル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメ
 チル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、置換基を
 有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、置換基を有していてもよい5
 ないし7員非芳香族複素環基、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが
 20 挙げられる。

RおよびAr¹で示される「環状基」は、上記置換基を、環状基の置換可能な
 位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。また、置
 換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

25

また、RおよびAr¹で示される「環状基」が非芳香族環状炭化水素基ある
 いは非芳香族複素環基である場合、該「環状基」は、置換基を有していても
 よいC₆₋₁₄アリール、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素
 環基などを置換基として有していてもよい。

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

24

ここで、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール」および「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」としては、後述の「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示するものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。

- 5 また、置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

- 前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、
10 プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロ
15 ピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。

- 前記「ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル」において、 C_{1-6} アルキルとしては、前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」における C_{1-6} アルキル
20 が挙げられる。

- 前記「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル(例、シクロ
25 プロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)などが挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4,4-ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

25

- 臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、
- 5 ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

- 前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ(例、メチルチオ、
- 10 エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

- 15 前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「 C_{7-19} アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどが挙げられる。なかでもベンジルなどが好ましい。

- 20 前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アル
- 25 コキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、アミノ- C_{1-6} アルキル(例、アミノメチル、

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

26

- アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノ- C_{1-6} アルキル
 アミノ- C_{1-6} アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プ
 ロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、
 ジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエ
 5 チルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、
 ジブチルアミノエチルなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカ
 ルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6}
 アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、
 プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノ- C_{1-6} アル
 10 キル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、
 ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカ
 ルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい
 C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6}
 アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド(例、メト
 15 キシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、
 ブトキシカルボキサミドなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチル
 スルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボ
 ニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 C_{1-6} アルコキシ-
 カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキ
 20 シ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ-
 C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチ
 ルカルバモイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、
 ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、ヒドロキ
 シ- C_{1-6} アルキル(例、ヒドロキシエチルなど)などが挙げられる。置換基
 25 の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2
 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「ハロゲン化さ
 れていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6}
 アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」とし

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

27

ては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、アセチル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

10 前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4,4,4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなどが挙げられる。

20 前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド(例、アセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなどが挙げられる。

25 前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ」における「 C_{6-14} アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アララルキルオキシ」における「C

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

28

7-19 アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、トリフェニルメチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ、2,2-ジフェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルバモイル」における「C₆₋₁₄アリール-カルバモイル」としては、例えば、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなどが挙げられる。

10 該「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ」、「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキルオキシ」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルバモイル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3
15 個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イルなどが挙げ
20 られる。該「5ないし7員飽和環状アミノ」は、ベンゼン環と縮合していてもよい。

該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」としては、例えば、オキソ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール、置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基、ヒドロキシ、5ないし8員の単環式非芳香族複素環基（例、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニルなど）、カルバモイル、

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

29

- ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキル
 (例、エトキシカルボニルメチルなど)、C₈₋₁₉アリールアルケニル (例、
 スチリル、3-フェニル-2-プロプ-2-エニルなど)、C₁₋₆アルキル-
 カルボキサミド (例、メチルカルボキサミドなど)、(N-C₁₋₆アルキル)
 5 -C₁₋₆アルキル-カルボキサミド (例、(N-エチル)メチルカルボキサミ
 ドなど)、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチル
 アミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ-C₁₋₆
 アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミ
 ノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、5 ないし 8 員の単環式非芳
 10 香族複素環基-C₁₋₆アルキル (例、ピロリジニルメチルなど)、1 ないし 3
 個の C₁₋₆アルキルで置換されていてもよい C₆₋₁₄アリール-アミノ-C₁₋₆
 アルキル (例、2,6-ジメチルフェニルアミノメチルなど) などが挙げられる。
 置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。また、
 置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。
- 15 ここで、「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルキル」、「置換基を有し
 ていてもよい C₇₋₁₉アラルキル」としては、それぞれ前記「置換基を有して
 いてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。
- 「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルキル-カルボニル」、「ハロゲン
 化されていてもよい C₁₋₆アルキルスルホニル」としては、前記「置換基を有
 20 していてもよい C₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したもの
 が用いられる。
- 「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄アリール」における「C₆₋₁₄アリール」
 としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、
 2-アンスリルなどが挙げられる。なかでも、フェニルなどが好ましい。
- 25 該「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄アリール」における「置換基」とし
 ては、前記「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉アラルキル」における「置換
 基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、
 好ましくは 1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同
 一であっても異なってもよい。

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

30

「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル」における「 C_{6-14} アリール-カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「5ないし10員芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)芳香族複素環基が挙げられる。具体的には、例えば、2-または3-チエニル；2-,3-または4-ピリジル；2-または3-フリル；2-,4-または5-チアゾリル；2-,4-または5-オキサゾリル；1-,3-または4-ピラゾリル；2-ピラジニル；2-,4-または5-ピリミジニル；1-,2-または3-ピロリル；1-,2-または4-イミダゾリル；3-または4-ピリダジニル；3-イソチアゾリル；3-イソオキサゾリル；1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；1,2,4-オキサジアゾール-3-イル；2-,3-,4-,5-または8-キノリル；1-,3-,4-,5-,6-,7-または8-イソキノリル；1-,2-,3-,4-,5-,6-または7-インドリル；1-,2-,4-または5-イソインドリル；1-,5-または6-フタラジニル；2-,3-または5-キノキサリニル；2-,3-,4-,5-または6-ベンゾフラニル；2-,4-,5-または6-ベンゾチアゾリル；1-,2-,4-,5-または6-ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリールオキシ- C_{1-6} アルキル(例、フェノキシメチルなど)、 C_{1-6} アルキ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

31

ルーC₆₋₁₄アリールーC₂₋₆アルケニル(例、メチルフェニルエテニルなど)、
 ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、ハロゲン化されていても
 よいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、置
 換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル、ヒドロキシ、置換基を有してい
 てもよいC₆₋₁₄アリールオキシ、置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキ
 5 ルオキシ、アミノ、アミノーC₁₋₆アルキル(例、アミノメチル、アミノエチ
 ル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノーC₁₋₆アルキルアミノ(例、
 メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチ
 ルアミノなど)、ジーC₁₋₆アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルア
 10 ミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、モノ
 ーC₁₋₆アルキルアミノーC₁₋₆アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルア
 ミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルア
 ミノエチルなど)、ジーC₁₋₆アルキルアミノーC₁₋₆アルキル(例、ジメチル
 15 アミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソ
 プロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、5ないし7員飽和環状ア
 ミノ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられる。置換基の数
 は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個
 以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」、「ハロゲン化さ
 20 れていてもよいC₃₋₆シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆
 アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ」、「置
 換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」、「置換基を有していてもよい
 C₆₋₁₄アリールオキシ」、「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキルオ
 キシ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」におけ
 25 る「置換基」として例示したものが用いられる。

「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、前記「置換基を有していてもよ
 い環状基」における「置換基」である「置換基を有していてもよい5ないし7
 員飽和環状アミノ」に関し、「5ないし7員飽和環状アミノ」として例示した
 ものが用いられる。

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

32

- 前記「アシル」としては、例えば、式： $-\text{CO}-\text{R}^3$ 、 $-\text{CO}-\text{OR}^3$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CS}-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{PO}(-\text{OR}^3)-\text{OR}^4$ または $-\text{PO}_2-\text{R}^{3a}$ [式中、 R^3 は(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(iii)置換基を有していてもよい複素環基； R^{3a} は(i)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(ii)置換基を有していてもよい複素環基； R^4 は水素原子または C_{1-6} アルキルを示し； R^3 と R^4 とは隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい] で表されるアシルなどが挙げられる。
- 10 R^3 または R^{3a} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基(例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アリールアルケニル、ジヒドロインデンなど)などが挙げられる。このうち、以下のような炭素数1ないし19個の鎖状または環状炭化水素基などが好ましい。
- 15 a) C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)；
 b) C_{2-6} アルケニル(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニルなど)；
 c) C_{2-6} アルキニル(例えば、エチニル、プロパルギル、2-ブチニルなど)；
 20 d) C_{3-6} シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、該 C_{3-6} シクロアルキルは、1個のベンゼン環と縮合していてもよい；
 e) C_{6-14} アリール(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなど)、好ましくはフェニル；
 25 f) C_{7-19} アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど)、好ましくはベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル；

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

33

g) C_{8-19} アリールアルケニル (例えば、スチリル、3-フェニル-2-プロ
 プ-2-エニルなど) ;

h) ジヒドロインデン。

「炭化水素基」は、好ましくは C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-19}
 5 アラルキルなどである。

「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、
 例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) ; C_{1-3} アルキ
 レンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど) ; ニトロ ; シ
 アノ ; ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ ; ハロゲン化されてい
 10 もよい C_{1-6} アルキルチオ ; ヒドロキシ ; アミノ ; モノ- C_{1-6} アルキルアミ
 ノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、
 ブチルアミノなど) ; ジ- (ヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキ
 ル) アミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイ
 ソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジ (ヒドロキシ
 15 エチル) アミノなど) ; 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよ
 い C_{6-14} アリール-アミノ (例、フェニルアミノ、2,6-ジメチルフェニルア
 ミノなど) ; N- C_{1-6} アルキル-N- (C_{1-6} アルキルで置換されていても
 よい C_{6-14} アリール) アミノ(例、N-メチル-N-フェニルアミノ、N-
 エチル-N- (メチルフェニル) アミノなど) ; ニトロで置換されていてもよ
 20 い 5 または 6 員の単環式芳香族複素環アミノ (例、ニトロピリジルアミノな
 ど) ; オキソまたは C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 8 員の単
 環式非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、オキソピ
 ロリジニル、ピペリジニル、メチルピペリジニル、モルホリニル、メチルピ
 ペラジニルなど) ; ホルミル ; カルボキシ ; カルバモイル ; チオカルバモイ
 25 ル ; ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル ; C_{1-6} アルコ
 キシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキ
 シカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど) ; 置換基を有していてもよい
 5 ないし 10 員芳香族複素環基 ; 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-
 カルボニル ; 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

34

ル；置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシカルボニル；置換
 基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルボニル；モノ- C_{1-6} アルキル
 -カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)；ジ- C_{1-6}
 アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモ
 5 イル、エチルメチルカルバモイルなど)；置換基を有していてもよい C_{6-14}
 アリール-カルバモイル；置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カ
 ルバモイル；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル；置換基
 を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル；ホルミルアミノ；ハロゲン
 化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド； C_{1-6} アルコキシ-カ
 10 ルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロ
 ポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)； C_{1-6} アルキルスル
 ホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)；
 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシな
 ど)；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ； C_{1-6}
 15 アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカ
 ルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ
 など)；モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイル
 オキシ、エチルカルバモイルオキシなど)；ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイ
 ルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシな
 20 ど)；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ；ニ
 コチノイルオキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、
 好ましくは 1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同
 一であっても異なってもよい。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化
 25 されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」、「置換基を有していてもよい C_{6-14}
 アリール-カルバモイル」としては、それぞれ前記「置換基を有していても
 よい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン
 化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」、「ハロゲン化されていても

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

35

よい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

前記「置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員芳香族複素環基」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル」における「 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル」としては、例えばフェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル」における「 C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオキシカルボニル、トリフェニルメチルオキシカルボニル、1-ナフチルメチルオキシカルボニル、2-ナフチルメチルオキシカルボニル、2,2-ジフェニルエチルオキシカルボニル、3-フェニルプロピルオキシカルボニル、4-フェニルブチルオキシカルボニル、5-フェニルペンチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルボニル」における「5 ないし 6 員複素環カルボニル」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルバモイル」における「5 ないし 6 員複素環カルバモイル」としては、例えば、モルホリノカルバモイル、ピペリジノカルバモイル、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなどが挙げられる。

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

36

前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル」における「 C_{6-14} アリールスルホニル」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどが挙げられる。

5 前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールカルボニルオキシ」における「 C_{6-14} アリールカルボニルオキシ」としては、例えば、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールカルバモイルオキシ」における「 C_{6-14} アリールカルバモイルオキシ」としては、例えば、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなどが挙げられる。

10 前記した「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシカルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシカルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールカルボニルオキシ」、
15 「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールカルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。
20

R^3 または R^{3a} で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環または3環式)複素環、好ましくは(i)芳香族複素環、(ii)5
25 ないし10員非芳香族複素環または(iii)7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基などが挙げられる。

ここで、「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1ないし4個)を含む5ないし14員、好ましくは5ないし10員の芳香族複素環などが

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

37

挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、フラザン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-
5 b]チオフェン、フェノキサチイン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、
10 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジンフェノチアジン、フェノキサジン、フタルイミドなどの芳香族複素環、またはこれらの環(好ましくは単環)が1ないし複数個(好ましくは1または2個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された環などが挙げられる。

「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、2-または3-ピロリン、ピロリジン、2-または3-イミダゾリン、2-オキサゾリン、オキサゾリジン、2-または3-ピラゾリン、ピラゾリジン、2-チアゾリン、ピペリジン、
15 ピペラジン、ヘキサメチレンイミン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。

「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンなどが挙げられる。
20

該「複素環基」は、好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)複素環基である。具体的には、例えば、2-または3-チエニル; 2-, 3-または4-ピリジル; 2-または3-フリル; 2-, 4-または5-チアゾリル; 2-, 4-または5-オキサゾリル; 1-3-または4-ピラゾリル; 2-ピラジニル; 2-, 4-または5-ピリミジニル; 1-, 2-または3-ピロリル; 1-, 2-または4-イミダゾリル; 3-または4-ピリダジニル; 3-イソチアゾリル; 3-イソオキサゾリル; 1,2,4-オキサジアゾール-5-イル; 1,2,4-オキサジアゾール-3-イル; 2-, 3-, 4-

25

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

38

ー、5ーまたは8ーキノリル；1ー、3ー、4ー、5ー、6ー、7ーまたは8ーイソキノリル；1ー、2ー、3ー、4ー、5ー、6ーまたは7ーインドリル；1ー、2ー、4ーまたは5ーイソインドリル；1ー、5ーまたは6ーフタラジニル；2ー、3ーまたは5ーキノキサリニル；2ー、3ー、4ー、5ーまたは6ーベンゾフラニル；2ー、3ー、4ー、5ーまたは6ーベンゾチエニル；2ー、4ー、5ーまたは6ーベンゾチアゾリル；1ー、2ー、4ー、5ーまたは6ーペンズイミダゾリルなどの芳香族複素環基；例えば、1ー、2ーまたは3ーピロリジニル；1ー、2ー、4ーまたは5ーイミダゾリジニル；2ーまたは4ーイミダゾリニル；2ー、3ーまたは4ーピラゾリジニル；ピペリジノ；2ー、3ーまたは4ーピペリジル；1ーまたは2ーピペラジニル；モルホリノなどの非芳香族複素環基などが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

R^4 で示される「 C_{1-6} アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

R^3 と R^4 とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員含窒素複素環などが挙げられる。該「含窒素複素環」は、好ましくは、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピロリジンなどである。

該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

39

該「アシル」は、好ましくは、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハ
ロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチルなど)、
 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニ
5 ル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換基を有し
ていてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイ
ル、2-ナフトイルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキ
シ-カルボニル (例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボ
ニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい C_7
10 $-_{19}$ アラルキルオキシ-カルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネ
チルオキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素
環カルボニル (例、ニコチノイルなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイ
ル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル
-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチル
15 メチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カ
ルバモイル (例、フェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイ
ル、3, 4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど)、置換基を有していても
よい芳香族複素環カルバモイル (例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノ
リニルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルス
20 ルホニル (例、メチルスルホニルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14}
アリールスルホニル (例、フェニルスルホニルなど) などである。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハ
ロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、それぞれ前
記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」とし
25 て例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル」としては、前
記「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ」における「置
換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル」、「置

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

40

換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシカルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールカルバモイル」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

10 前記「アシルアミノ」としては、例えば、前記「アシル」で1ないし2個置換されたアミノが挙げられ、好ましくは、式： $-NR^5-COR^6$ 、 $-NR^5-COOR^{6a}$ 、 $-NR^5-SO_2R^{6a}$ 、 $-NR^5-CONR^{6a}R^{6b}$ 、 $-PO(-OR^5)-OR^6$ または $-PO_2-R^6$ [式中、 R^5 は水素原子または C_{1-6} アルキル； R^6 は前記 R^3 と同意義； R^{6a} は前記 R^{3a} と同意義； R^{6b} は R^4 と同意義を示す]で表されるアシルアミノなどが挙げられる。

R^5 で示される「 C_{1-6} アルキル」としては、前記 R^4 で示される「 C_{1-6} アルキル」と同様のものが挙げられる。

該「アシルアミノ」は、好ましくは、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボキサミド（例、メチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミドなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールカルボキサミド（例、フェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど）、N-（置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールカルボニル）-N- C_{1-6} アルキルアミノ（例、N-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミノなど）、
20 置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルカルボキサミド（例、ベンジルカルボキサミドなど）、置換基を有していてもよい芳香族複素環カルボキサミド（例、ベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

41

シカルボキサミドなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールアミノカルボニルアミノ(例、フェニルアミノカルボニルアミノなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、トリフルオロメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ(例、4-メトキシフェニルスルホニルアミノなど)などである。

ここで、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド」、「N-(置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル)-N- C_{1-6} アルキルアミノ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル-カルボキサミド」、「置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールアミノカルボニルアミノ」および「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

前記「アシルオキシ」としては、例えば、前記「アシル」1個で置換されたオキシが挙げられ、好ましくは、式： $-O-COR^7$ 、 $-O-COOR^7$ 、 $-O-CONHR^7$ 、 $-PO(OH)-OR^7$ または $-PO_2-R^7$ (式中、 R^7 は前記 R^3 と同意義を示す) で表されるアシルオキシなどが挙げられる。

該「アシルオキシ」は、好ましくは、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ(例、ベンゾイルオキシ、4-メトキシベンゾイルオキシなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、トリフルオロメトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

42

モイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、ニコチノイルオキシなどである。

- 5 なお、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ」、
 「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ」における
 「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」
 における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例え
 ば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場
 10 合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

- RおよびAr¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置
 換基」である「置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基」
 における「5ないし7員非芳香族複素環基」としては、例えば4,5-ジヒドロ
 15 -1,3-オキサゾール-2-イル、4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-イル、
 4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルなどが挙げられる。該「置換基を有し
 ていてもよい5ないし7員非芳香族複素環基」における「置換基」としては、
 前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置
 換基」として例示したものが用いられる。

- 20 RおよびAr¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置
 換基」である「アシル」、「アシルオキシ」、「アシルアミノ」としては、
 それぞれ前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」に
 おける「置換基」として例示したものが用いられる。

- 25 RおよびAr¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置
 換基」は、好ましくは、ハロゲン原子(好ましくはフッ素、塩素、臭素など)；
 ニトロ； C_{1-3} アルキレンジオキシ(好ましくはメチレンジオキシなど)；ハ
 ロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル(好ましくは、メチル、エチル、プ
 ロピル、トリフルオロメチル、tert-ブチルなど)；ヒドロキシ- C_{1-6} アル

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

43

- キル (好ましくは、ヒドロキシメチルなど) ; ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル (好ましくは、シクロヘキシルなど) ; ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (好ましくは、メトキシ、エトキシなど) ; ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ (好ましくは、メチルチオなど) ;
- 5 ヒドロキシ ; 置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ (好ましくはベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、3-メトキシベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、4-メチルチオベンジルオキシ、4-エチルベンジルオキシなど) ; 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ (好ましくはフェニルオキシなど) ; アミノ ; モノ- C_{1-6} アルキルアミノ
- 10 ノ (好ましくは、メチルアミノなど) ; ジ- C_{1-6} アルキルアミノ (好ましくは、ジメチルアミノなど) ; 置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ (好ましくは1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イルなど) ; 置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基 (好ましくは4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イルなど) ; ホルミル ; カルボキシ ; 置換基を有していてもよい C_{6-14}
- 15 アリール-カルボニル (好ましくはベンゾイルなど) ; 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル (好ましくはフェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3,4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど) ; 置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル (例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど) ; C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど) ; ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド (好ましくはメチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミドなど) ;
- 20 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド (好ましくはフェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど) ; 置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル-カルボキサミド (好ましくはベンジルカルボキサミドなど) ; 置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド (好ましくはベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど) ; N- (置換基を有していてもよい C
- 25

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

44

6-14 アリール-カルボニル) -N-C₁₋₆ アルキルアミノ (好ましくはN-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミノなど) ; 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄ アリールアミノカルボニルアミノ (好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど) ; 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄ アリールスルホニルアミノ (好ましくは4-メトキシフェニルスルホニルアミノなど) ; 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄ アリール-カルボニルオキシ (好ましくは4-メトキシベンゾイルオキシなど) ; オキソなどである。

R および Ar¹ で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」が非芳香族環状炭化水素基または非芳香族複素環基である場合、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄ アリール (好ましくはフェニル) なども好適な置換基として用いられる。

R および Ar¹ で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」は、より好ましくはハロゲン原子 (好ましくは塩素など) 、C₁₋₆ アルキル (好ましくはメチルなど) 、C₁₋₆ アルコキシで置換されていてもよいC₇₋₁₉ アラルキルオキシ (好ましくはメトキシベンジルオキシなど) などである。

R および Ar¹ は、好ましくは、ハロゲン原子 (好ましくはフッ素、塩素、臭素など) ; ニトロ ; C₁₋₃ アルキレンジオキシ (好ましくはメチレンジオキシなど) ; ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆ アルキル (好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチル、tert-ブチルなど) ; ヒドロキシ-C₁₋₆ アルキル (好ましくは、ヒドロキシメチルなど) ; ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆ シクロアルキル (好ましくは、シクロヘキシルなど) ; ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆ アルコキシ (好ましくは、メトキシ、エトキシなど) ; ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆ アルキルチオ (好ましくは、メチルチオなど) ; ヒドロキシ ; 置換基を有していてもよいC₇₋₁₉ アラルキルオキシ (好ましくはベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、3-メトキシベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、4-メチルチオベンジルオキシ、4-エチルベンジルオキシなど) ; 置換基を有していてもよいC₆₋

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

45

- ₁₄アリールオキシ（好ましくはフェニルオキシなど）；アミノ；モノ-C₁₋₆アルキルアミノ（好ましくは、メチルアミノなど）；ジ-C₁₋₆アルキルアミノ（好ましくは、ジメチルアミノなど）；置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ（好ましくは1,3-ジオキサ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イルなど）；置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基（好ましくは4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イルなど）；ホルミル；カルボキシ；置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル（好ましくはベンゾイルなど）；置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルバモイル（好ましくはフェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3,4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど）；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル（例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど）；C₁₋₆アルコキシ-カルボニル（好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボキサミド（好ましくはメチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミドなど）；置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボキサミド（好ましくはフェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど）；置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル-カルボキサミド（好ましくはベンジルカルボキサミドなど）；置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド（好ましくはベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど）；N-（置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル）-N-C₁₋₆アルキルアミノ（好ましくはN-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミノなど）；置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールアミノカルボニルアミノ（好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど）；置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ（好ましくは4-メトキシフェニルスルホニルアミノなど）；置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ（好ましくは4-メトキシベンゾイルオキシなど）；オキソなどから選ばれる置換基をそれぞれ1または2個有していてもよいフェニル、ピフェニリ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

46

ル（好ましくは4-ピフェニル）、フェニル-ピリジル（好ましくは6-フェニル-3-ピリジル、5-フェニル-2-ピリジル）、フェニル-フリル（好ましくは5-フェニル-2-フリル）、フェニル-イソオキサゾール（好ましくは3-フェニル-イソオキサゾール-5-イル）、ジフェニル-オキサ
 5 ゾール（好ましくは2, 4-ジフェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル）、
 ピリジル-フェニル（好ましくは4-（4-ピリジル）フェニル）、フェニル-ピリミジニル（好ましくは2-フェニル-5-ピリミジニル）、ベンゾ
 フラニル-フェニル（好ましくは4-（2-ベンゾフラニル）フェニル）、
 フリル-フェニル（好ましくは4-（2-フリル）フェニル）、ピロリル（好
 10 ましくは1-ピロリル）またはナフチルである。

また、RおよびAr¹の好適な例としては、オキソ、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール（好ましくはフェニル）から選ばれる置換基をそれぞれ1または2個有していてもよいピペリジノ、ピペラジニル、ピロリジニルなども挙げられる。

15

Rで示されるハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。なかでもフッ素が好ましい。

Xで示される「主鎖の原子数1ないし10のスペーサー」とは、主鎖の原子が1ないし10個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。例えば1, 2-シクロペンチレンの原子数を2個、1, 3-シクロペンチレンの原子数を3個として数える。

「主鎖の原子数1ないし10のスペーサー」としては、例えば-O-、-S-、
 25 -、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-（R⁸は水素原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルボニルを示す）、置換基を有していてもよい2価のC₁₋₆非環式炭化水素基、および2価のC₅₋₈単環式非芳香族炭化水素基から選ばれる1ないし5個からなる2価基など

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

47

が挙げられる。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

- 5 「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

- 10 「置換基を有していてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基」における「2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基」としては、例えば

(1) C_{1-6} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ など)；

- 15 (2) C_{2-6} アルケニレン(例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CF=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ など)；

(3) C_{2-6} アルキニレン(例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ など)などが挙げられる。

- 20 「置換基を有していてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、水酸基、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、
- 25

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

48

tert-ブトキシカルボニルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルなどが挙げられる。該「置換基」の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基」における「置換基」は、好ましくはハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、水酸基などである。

該「2価の C_{5-8} 単環式非芳香族炭化水素基」としては、例えば C_{5-8} シクロアルカン、 C_{5-8} シクロアルケンから任意の2個の水素原子を除いてできる2価基が挙げられる。具体例としては、例えば1, 2-シクロペンチレン; 1, 3-シクロペンチレン; 1, 2-シクロヘキシレン; 1, 3-シクロヘキシレン; 1, 4-シクロヘキシレン; 1, 2-シクロヘプチレン; 1, 3-シクロヘプチレン; 1, 4-シクロヘプチレン; 3-シクロヘキセン-1, 4-イレン; 3-シクロヘキセン-1, 2-イレン; 2, 5-シクロヘキサジエン-1, 4-イレンなどが挙げられる。なかでも C_{5-8} シクロアルキレンが好ましい。

Yで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」としては、例えば前記Xで示される「主鎖の原子数1ないし10のスペーサー」のうち、主鎖の原子数が1ないし6のものが挙げられる。

XおよびYで示される「スペーサー」は、好ましくは「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」であり、さらに好ましくは-O-; -S-; -CO-; -

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

49

SO-; -SO₂-; -NR⁸- (R⁸は前記と同意義); および置換基を有していてもよい2価のC₁₋₆非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である。

該「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」の好適な例としては、

- 5 (1) 置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基など)を有していてもよいC₁₋₆アルキレン(例えば、-CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH(OH)-(CH₂)₂-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -CHCH₃-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH(CF₃)-, -(CH(CH₃))₂-, -(CF₂)₂-, -(CH₂)₂C(CH₃)₂-, -(CH₂)₃C(CH₃)₂-など);
- 10 (2) 置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基など)を有していてもよいC₂₋₆アルケニレン(例えば、-CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CF=CH-, -C(CH₃)₂-CH=CH-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-など);
- 15 (3) 置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基など)を有していてもよいC₂₋₆アルキニレン(例えば、-C≡C-, -CH₂-C≡C-, -C≡C-CH₂-, -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-など);
- (4) -(CH₂)_{w1}O(CH₂)_{w2}-, -(CH₂)_{w1}S(CH₂)_{w2}-,
 -(CH₂)_{w1}CO(CH₂)_{w2}-, -(CH₂)_{w1}SO(CH₂)_{w2}-,
 20 -(CH₂)_{w1}SO₂(CH₂)_{w2}-, -(CH₂)_{w1}NR⁸(CH₂)_{w2}-;
- (5) -(CH₂)_{w3}CO-, -(CH₂)_{w3}CONR⁸(CH₂)_{w4}-,
 -(CH₂)_{w3}NR⁸CO(CH₂)_{w4}-, -(CH₂)_{w3}SO₂NR⁸(CH₂)_{w4}-,
 -(CH₂)_{w3}NR⁸SO₂(CH₂)_{w4}-, -(CH₂)_{w3}COO(CH₂)_{w4}-;
- (6) -(CH₂)_{w5}NR⁸CO-, -(CH₂)_{w5}NR⁸CONR^{8b}(CH₂)_{w6}-,
 25 -(CH₂)_{w5}CH=CH(CH₂)_{w6}CO-;
- (7) -O(CH₂)_{w7}CO-, -CO(CH₂)_{w7}CO-, -S(CH₂)_{w7}CO-,
 -SO(CH₂)_{w7}CO-, -SO₂(CH₂)_{w7}CO-, -NR⁸(CH₂)_{w7}CO-,
 -COCH=CHCO-;
- (8) -NR⁸CO(CH₂)_{w8}CO-, -CONR⁸(CH₂)_{w8}CO-;

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

50

- (R^a は前記と同意義を; R^b は R^a と同意義を; w_1 および w_2 は0ないし5の整数を、かつ w_1+w_2 が0ないし5を; w_3 および w_4 は0ないし4の整数を、かつ w_3+w_4 が0ないし4を; w_5 および w_6 は0ないし3の整数を、かつ w_5+w_6 が0ないし3を; w_7 は0ないし4の整数を; w_8 は0ないし3の整数を示す) 5 などが挙げられる。

- Xで示される「主鎖の原子数1ないし10のスペーサー」は、さらに好ましくは $-(CH_2)_{w_1}O(CH_2)_{w_2}-$ 、 $-CONR^a-$ 、 $-NR^aCO-$ 、 $-(CH_2)_{w_3}CO-$ 、 $-(CH_2)_{w_5}NR^aCO-$ 、 $-CO-$ 、 $-(CH_2)_{w_1}CO(CH_2)_{w_2}-$ (記号は前記と同意義を示す)、置換基 (好ましくは、ハロゲン原子、水酸基など) を有していてもよい C_{1-3} アルキレン (例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ など)、置換基 (好ましくは、ハロゲン原子、水酸基など) を有していてもよい C_{2-6} アルケニレン (好ましくは、 $-CH=CH-CH_2-$ など)、置換基 (好ましくは、ハロゲン原子、水酸基など) を有していてもよい C_{2-6} アルキニレン (好ましくは、 $-C\equiv C-CH_2-$ など)、 $-(CH_2)_{w_1}SO_2(CH_2)_{w_2}-$ (記号は前記と同意義を示す) などである。とりわけ、 $-CO-$ などが好ましい。 15

- Yで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」は、さらに好ましくは $-(CH_2)_{w_1}O(CH_2)_{w_2}-$ (記号は前記と同意義を示す) (好ましくは $-O(CH_2)_{w_2}-$) (例えば、 $-O(CH_2)_3-$ など)、置換基 (好ましくは、ハロゲン原子、水酸基など) を有していてもよい C_{1-3} アルキレン (例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH(OH)-(CH_2)_2-$ など)、置換基 (好ましくは、ハロゲン原子、水酸基など) を有していてもよい C_{2-6} アルケニレン (例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ など)、 $-(CH_2)_{w_3}CONH(CH_2)_{w_4}-$ 、 $-(CH_2)_{w_3}COO(CH_2)_{w_4}-$ (記号は前記と同意義を示す)、 $-(CH_2)_{w_1}CO(CH_2)_{w_2}-$ (記号は前記と同意義を示す) (例えば、 $-CO(CH_2)_2-$ 、 $-CO(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_2CO-$ 、 $-(CH_2)_3CO-$ など)、 $-CO(CH_2)_{w_7}CO-$ (記号は前記と同意義を示す) (例えば $-CO(CH_2)_2CO-$ 、 $-CO(CH_2)_3CO-$ など)、 $-COCH=CHCO-$ 、 $-O(CH_2)_{w_7}CO-$ (記号 25

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

51

は前記と同意義を示す) (例えば $-O(CH_2)_2CO-$ など)、 $-CONR^8(CH_2)_{w8}CO-$ (記号は前記と同意義を示す) (例えば $-CONHCH_2CO-$ など) などである。

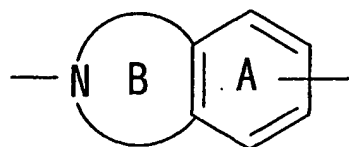
式 (I'') 中、Y a で示される「主鎖の原子数 1 ないし 5 のスペーサー」としては、例えば前記 X で示される「主鎖の原子数 1 ないし 10 のスペーサー」のうち、主鎖の原子数が 1 ないし 5 のものが挙げられる。Y a は好ましくは $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義を示す) (好ましくは $-CO(CH_2)_2-$ など) などである。

式 (I''') 中、Y b で示される「主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサー」は、前記 Y と同意義を示す。

X は、特に好ましくは、結合手、 $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義を示す)、 C_{1-3} アルキレン (好ましくは、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ など)、 C_{2-6} アルケニレン (好ましくは、 $-CH=CH-CH_2-$ など)、 C_{2-6} アルキニレン (好ましくは、 $-C\equiv C-CH_2-$ など) などである。

Y は、特に好ましくは、 $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義を示す) (好ましくは $-O(CH_2)_{w2}-$ 、さらに好ましくは $-O(CH_2)_3-$ など)、水酸基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン (好ましくは、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH(OH)-(CH_2)_2-$ など)、 C_{2-6} アルケニレン (好ましくは、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ など)、 $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義を示す) (好ましくは、 $-CO(CH_2)_3-$ など)、 $-CO(CH_2)_{w7}CO-$ (記号は前記と同意義を示す) (好ましくは $-CO(CH_2)_2CO-$ など) などである。

25 式

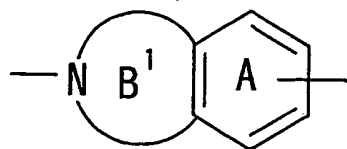


[式中の記号は、前記と同意義を示す] で表される基、および式

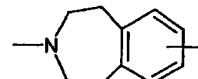
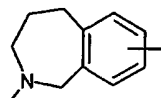
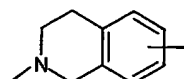
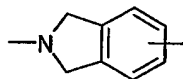
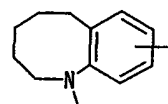
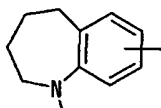
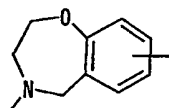
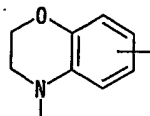
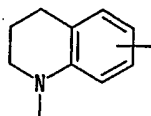
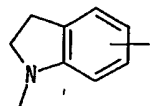
WO 01/87834

PCT/JP01/04015

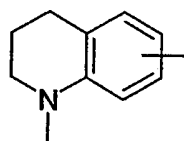
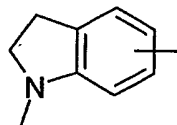
52



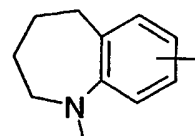
〔式中の記号は、前記と同意義を示す〕で表される基は、好ましくは、



などである。なかでも、

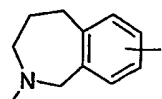
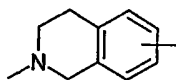
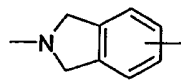


または

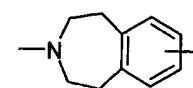


5

などが好ましい。また、



または



なども好ましい。

- 10 A環で示される「ベンゼン環」、およびB環で示される「5ないし9員含窒素非芳香族複素環」が有していてもよい「置換基」としては、前記RおよびAr¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」において例示した「置換基」が用いられる。

- 置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。
- 15

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

53

A環およびB環における置換基は、好ましくはオキソ、置換基（好ましくはC₁₋₆アルコキシ）を有していてもよいC₆₋₁₄アリールなどである。

R¹およびR²で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記R³として例示したものが用いられる。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、好ましくは「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル」、C₂₋₆アルキニル（例、エチニルなど）、C₃₋₆シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロヘキシルなど）、C₆₋₁₄アリール（例、フェニル、ナフチルなど）、ジヒドロインデンなどである。
なかでも、「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル」が好ましく、さらに「C₁₋₆アルキル」が好ましい。

ここで、「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル」における「C₁₋₆アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。なかでもメチル、エチル、プロピルなどが好ましい。

また、「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）；C₁₋₃アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）；ニトロ；シアノ；ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル（例、シクロヘキシルなど）；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ（例、メトキシ、イソプロポキシなど）；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ（例、メチルチオなど）；ヒドロキシ；アミノ；モノ-C₁₋₆アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど）；ジ-（ヒドロキシで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル）アミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジ（ヒドロキシエチル）アミノなど）；1ないし3個のC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールアミノ（例、フェニルアミノ、2,6-ジメチルフェニルアミノなど）；N-C₁₋₆アルキル-N-（C₁₋₆アルキルで置換されていても

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

54

- よい C_{6-14} アリール) アミノ (例、 N -メチル- N -フェニルアミノ、 N -エチル- N -(メチルフェニル) アミノなど); ニトロで置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式芳香族複素環アミノ (例、ニトロピリジルアミノなど); オキソまたは C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、オキソピロリジニル、ピペリジニル、メチルピペリジニル、モルホリニル、メチルピペラジニルなど); ホルミル; カルボキシ; カルバモイル; チオカルバモイル; ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル; C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルなど); モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど); ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど); ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル; ホルミルアミノ; ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド; C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド (例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど); C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど); C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど); C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど); モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど); ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど); 置換基を有していてもよい芳香族基; ハロゲン化されていてもよい C_{8-19} アリールオキシ (例、フェノキシ、クロロフェノキシなど) などが挙げられる。置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」、「ハロゲ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

55

ン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン
5 化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」、「ハロゲン化されていても
よい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」としては、前記「置換基を有していても
よい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられ
れる。

「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」および「芳香
10 族基」としては、前記Rで示される「置換基を有していてもよい環状基」に
おいて例示した「置換基」および「芳香族基」が用いられる。置換基の数は、
例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上
の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

該「芳香族基」は、好ましくはフェニル、ナフチル、フリル、ピリジル、
15 イミダゾリル、インドリルなどである。また、「置換基」は、好ましくは C_{1-3}
アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシなど)、ハロゲン化されていても
よい C_{1-6} アルキル(例、トリフルオロメチルなど)、ハロゲン化されてい
てもよい C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシなど)、ハロゲン原子(例、塩素な
ど)などである。

20

R^1 および R^2 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、
前記 R^3 として例示したものが用いられる。

該「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」は、好ま
しくは5ないし10員非芳香族複素環基であり、さらに好ましくはピロリジニ
25 ル、ピペリジニルなどである。また、「置換基を有していてもよい複素環基」
における「置換基」は、好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキ
ル(例、メチルなど)、 C_{7-19} アラルキル(例、ベンジルなど)などである。
置換基の数は、例えば1ないし5個である。

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

56

R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子をさらに含んでもよい3ないし10員（好ましくは3ないし8員）含窒素複素環が挙げられる。具体例としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ヘキサヒドロピリミジン、1,4-ジアゼパン、ジヒドロイソキノリン、およびこれらの不飽和環状アミン（例、1,2,5,6-テトラヒドロピリジン、1,4-ジアゼピン、オクタヒドロイソキノリンなど）などが挙げられる。なかでもモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジンなどが好ましい。

該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

該「置換基」は、好ましくは、ヒドロキシ；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチルなど）；ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルおよびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール（例、フェニル、ナフチルなど）；カルバモイル；ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル（例、エトキシカルボニルメチルなど）； C_{1-3} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシなど）で置換されていてもよい C_{7-19} アラルキル（例、ベンジル、ジフェニルメチルなど）；5ないし10員芳香族複素環基（例、ピリジル、ピリミジニルなど）；5ないし8員の単環式非芳香族複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジニルなど）； C_{8-19} アリールアルケニル（例、3-フェニル-2-プロプ-2-エニルなど）； C_{1-6} アルキル-カルボキサミド（例、メチルカルボキサミドなど）；（N- C_{1-6} アルキル）- C_{1-6} アルキル-カルボキサミド（例、（N

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

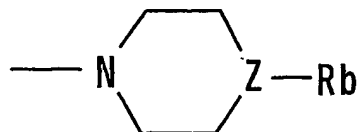
57

- エチル) メチルカルボキサミドなど) ; ジーC₁₋₆アルキルアミノ (例、ジメチルアミノなど) ; 5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基—C₁₋₆アルキル (例、ピロリジニルメチルなど) ; 1 ないし 3 個の C₁₋₆アルキルで置換されていてもよい C₆₋₁₄アリール—アミノ—C₁₋₆アルキル (例、2,6-ジメチルフェニルアミノメチルなど) などである。

R¹および R²は、隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成することが好ましい。

とりわけ、R¹と R²とが隣接する窒素原子と共にピペリジノ、ピロリジン—1-イルなどを形成する場合は好ましい。

- 10 R¹および R²が隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」は、好ましくは



[式中の記号は、前記と同意義を示す] である。

- ここで、Rbで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」として
- 15 は、例えば前記 R³として例示したものが挙げられる。Rbは、好ましくは置換基を有していてもよい炭化水素基であり、その具体例としては、例えばハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルキル (例、メチル、エチルなど) ; ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素など) 、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルキル (例、メチルなど) およびハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルコキシ
- 20 (例、メトキシなど) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C₆₋₁₄アリール (例、フェニル、ナフチルなど) ; ヒドロキシ—C₁₋₆アルキル ; C₁₋₆アルコキシ—カルボニル—C₁₋₆アルキル (例、エトキシカルボニルメチルなど) ; C₁₋₃アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシなど) で置換されていてもよい C₇₋₁₉アラルキル (例、ベンジル、ジフェニルメチルなど) ; C₈₋₁₉アリールアルケニル (例、3-フェニル—2-プロプ—2
- 25 —エニルなど) ; 5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基—C₁₋₆アルキル (例、ピロリジニルメチルなど) ; 1 ないし 3 個の C₁₋₆アルキルで置換されてい

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

58

もよい C_{6-14} アリール-アミノ- C_{1-6} アルキル (例、2,6-ジメチルフェニルアミノメチルなど) などが挙げられる。R bは、さらに好ましくは置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールである。

Zは、好ましくはCHである。

- 5 式 (I''') 中、R cで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記R bとして例示したものが挙げられる。R cは、好ましくは置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールである。

- 10 R²が隣接する窒素原子およびYとともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」としては、前記R¹とR²とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」と同様のものが挙げられる。

- 15 式 (I) で表される化合物の好適な例としては、式 (I')、(I'')、(I''')、(I''')、(I''') など表される化合物が挙げられる。

式 (I) で表される化合物のうち、式 (I')、(I'')、(I''') または (I''') で表される化合物は新規化合物である。

式 (I') で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

- 20 (E)-3-[1-[4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ベンゾイル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン;
 (E)-3-[1-[4-[(4-メチルベンジル)オキシ]ベンゾイル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン;
 (E)-3-[1-[4-[(4-クロロベンジル)オキシ]ベンゾイル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン;
 25 1-[[6-(4-クロロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-(1-ピロリジニル)-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;
 1-[[6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-(1-ピロリジニル)-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

59

- 1-[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-(1-ピロリジニル)-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;
- 1-[[6-(4-クロロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-ジメチルアミノ-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;
- 5 1-[[6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-ジメチルアミノ-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;
- 1-[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-ジメチルアミノ-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;
- 1-[[6-(4-クロロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-4-(1-ピロリジニル)-1-ブテニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;
- 10 1-[[6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-4-(1-ピロリジニル)-1-ブテニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;
- 1-[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-4-(1-ピロリジニル)-1-ブテニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;
- 15 1-[[6-(4-クロロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-4-ジメチルアミノ-1-ブテニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;
- 1-[[6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-4-ジメチルアミノ-1-ブテニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;
- 1-[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-4-ジメチルアミノ-1-ブテニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;
- 20 (E)-N,N-ジメチル-3-[1-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-2-プロペン-1-アミン;
- (E)-N,N-ジメチル-3-[1-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-2-プロペン-1-アミン;
- 25 (E)-N,N-ジメチル-3-[1-[[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-2-プロペン-1-アミン;
- 1-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-(1-ピロリジニル)-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;
- 1-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-(1-ピ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

60

- ロリジニル)-1-プロペニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン;
- 1-[[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-(1-ピロ
 リジニル)-1-プロペニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン;
- (E)-3-[1-[[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル]-1, 2, 3, 4-
 5 テトラヒドロ-6-キノリニル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン;
- (E)-3-[1-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル]-1, 2, 3, 4-
 テトラヒドロ-6-キノリニル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン;
- (E)-3-[1-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル]-
 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミ
 10 ン;
- 1-[[5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-(1-ピロ
 リジニル)-1-プロペニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン;
- 1-[[5-(4-メチルフェニル)-2-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-(1-ピロリ
 ジニル)-1-プロペニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン;
- 15 1-[[6-(4-クロロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(1-メチル-3-ピ
 ペリジニリデン)メチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン;
- 1-[[5-(4-クロロフェニル)-2-フロイル]-6-[(E)-3-(4-フェニル-1-ピペリジ
 ニル)-1-プロペニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン。
- 20 式(I'')で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物が挙げられ
 る。
- 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(1, 2, 3, 4-テトラヒ
 ドロ-7-イソキノリニル)-1-ブタノン;
- 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒ
 25 ドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン;
- 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(3-メチル-
 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン;
- 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒ
 ドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタノン;

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

61

- 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(3-プロピル-
2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン;
1-(3-ベンジル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-
(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブタノン;
5 1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-
(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブタノン;
4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(3-イソプロピル-2,3,4,5-
テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソブタン-1-オン;
4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒ
10 ドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-1-ブタノン;
4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2-メチル-2,3,4,5-テトラヒ
ドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-4-オキソ-1-ブタノン;
4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インド
ール-5-イル)-4-オキソ-1-ブタノン。

15

上記した式 (I') または (I'') で表される化合物以外に、式 (I) で表さ
れる化合物の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

- (E)-3-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テ
トラヒドロ-6-キノリニル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン;
20 1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-6-[(E)-3-ピペリジ
ノ-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;
(E)-3-[1-[(1,1'-ビフェニル)-4-イル)カルボニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イン
ドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン;
(E)-3-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-2,3-ジヒド
25 ロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン;
(E)-4-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テ
トラヒドロ-6-キノリニル]-N,N-ジメチル-3-ブテン-1-アミン;
1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-
(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-ブタノン;

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

62

- 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン;
- 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン;
- 5 4-オキソ-N-(2-フェネチル)-4-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド;
- 4-オキソ-N-(3-フェニルプロピル)-4-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド;
- N-[2-(1 H-インドール-3-イル)エチル]-4-オキソ-4-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド。
- 10

また、式 (I) で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物も挙げられる。

- 7-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
- 15 7-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
- 7-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-3-イソプロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
- 7-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-3-シクロペンチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
- 20 3-ベンジル-7-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
- 3-アセチル-7-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
- 25 7-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-3-イソブチリル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
- 3-ベンゾイル-7-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
- tert-ブチル 7-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

63

- 1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート、
 7-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-3- (メチルスル
 フォニル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
 7-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-N-エチル-
- 5 1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド、
 7-[3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-3-イソプロピ
 ル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
 7-[3-[4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-3-イソプ
 ロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
- 10 7-[3-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-3-イソプロピル
 -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
 3-イソプロピル-7-[3-[4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキ
 シ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
 3-イソプロピル-7-[3-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキ
 シ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
- 15 3-イソプロピル-7-[3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキ
 シ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
 3-イソプロピル-7-[3-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペリジニ
 ル]プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
- 20 3-アセチル-7-[3-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-
 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
 3-アセチル-7-[3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-
 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
 3-イソブチリル-7-[3-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキ
 シ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
- 25 3-イソブチリル-7-[3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキ
 シ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
 7-[3-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-3- (メチルスル
 フォニル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

64

- 7-[3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-3-(メチルスルフォニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
- 3-アセチル-7-[3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
- 5 3-アセチル-7-[3-[4-(3-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
- 3-アセチル-7-[3-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
- 3-アセチル-7-[3-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
- 10 2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
- 3-アセチル-7-[3-[4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
- 3-アセチル-7-[3-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
- 15 3-アセチル-7-[3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、
- 3-[(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)オキシ]-N-[3-(4-メチルフェニル)プロピル]プロパンアミド、
- N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-3-[(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)オキシ]プロパンアミド、
- 20 N-[3-(3-クロロフェニル)プロピル]-3-[(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)オキシ]プロパンアミド、
- N-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-3-[(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)オキシ]プロパンアミド、
- 25 3-(4-クロロフェニル)-N-[3-[(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)オキシ]プロピル]-1-プロパンアミン、
- (E)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-2-ブテン-1-オン、

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

65

- (E)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-2-ブテン-1-オン、
- (E)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-イソプロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-2-ブテン-1-オン、
- 5 8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-3-イソプロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
- 8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-3-シクロペンチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
- 10 2-ベンジル-8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
- 8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2-イソブチリル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
- 2-ベンゾイル-8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
- 15 8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2-(メチルスルフォニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
- 8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-N-エチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボキサミド、
- 20 8-[3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2-イソプロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
- 8-[3-[4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2-イソプロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
- 8-[3-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2-イソプロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
- 25 2-イソプロピル-8-[3-[4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
- 2-イソプロピル-8-[3-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

66

- 2-イソプロピル-8-[3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
- 2-イソプロピル-8-[3-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
- 5 2-アセチル-8-[3-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
- 2-アセチル-8-[3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
- 2-イソブチリル-8-[3-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
- 10 2-イソブチリル-8-[3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
- 8-[3-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2- (メチルスルフォニル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
- 15 8-[3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2- (メチルスルフォニル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
- 2-アセチル-8-[3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
- 2-アセチル-8-[3-[4-(3-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
- 20 2-アセチル-8-[3-[4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
- 2-アセチル-8-[3-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
- 25 2-アセチル-8-[3-[4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
- 2-アセチル-8-[3-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
- 2-アセチル-8-[3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

67

- 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
3-[(2-イソプロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)
オキシ]-N-[3-(4-メチルフェニル)プロピル]プロパンアミド、
N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-3-[(2-イソプロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒ
5 ドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)オキシ]プロパンアミド、
N-[3-(3-クロロフェニル)プロピル]-3-[(2-イソプロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒ
ドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)オキシ]プロパンアミド、
N-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-3-[(2-イソプロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒ
ドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)オキシ]プロパンアミド、
10 3-(4-クロロフェニル)-N-[3-[(2-イソプロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-
2-ベンズアゼピン-8-イル)オキシ]プロピル]-1-プロパンアミン。

- 化合物 (I)、(I')、(I'')、(I''')、(I''') または (I''') の塩
としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無
15 機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げら
れる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩
などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などの
アルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。

- 20 有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエ
チルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、
トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレン
ジアミンなどとの塩が挙げられる。

- 無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫
25 酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢
酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リン
ゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など
との塩が挙げられる。

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

68

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物 (I)、(I')、(I'')、(I''')、(I''') または (I''') は、酸性官能基を有する場合、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など)などの無機塩、アンモニウム塩などを形成していてもよい。また、化合物 (I)、(I')、(I'')、(I''')、(I''') または (I''') は、塩基性官能基を有する場合、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩；または酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩を形成していてもよい。

化合物 (I)、(I')、(I'')、(I''')、(I''') および (I''') (以下、本発明化合物と略記することがある) は、無水物、水和物のいずれであってもよい。水和物の場合、0.5 ないし 3 個の水分子を有していてもよい。

さらに、本発明化合物は、同位元素(例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S など)で標識されていてもよい。

本発明化合物が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも本発明化合物として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、本発明化合物に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も本発明化合物に包含される。

該光学異性体は、自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体の混合物を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

69

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、プルシンなど)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO-0VM(トーソー社製)あるいは、ダイセル社製 CHIRAL シリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例えば、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィの場合、CP-Chirasil-DeX CB(ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィ法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、本発明化合物が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA [α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等)などと縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーを得ることができる。一方、本発明化合物がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すこと

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

70

により、元の化合物の光学異性体に変換される。

化合物 (I') または (I'') のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (I') または (I'') に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (I') または (I'') に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物 (I') または (I'') に変化する化合物をいう。化合物 (I') または (I'') のプロドラッグとしては、化合物 (I') または (I'') のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物 [例、化合物 (I') または (I'') のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチルー2-オキソー-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピパロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など] ; 化合物 (I') または (I'') の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物 (例、化合物 (I') または (I'') の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピパロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など) ; 化合物 (I') または (I'') のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物 [例、化合物 (I') または (I'') のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピパロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチルー2-オキソー-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など] などが挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I') または (I'') から製造することができる。

また、化合物 (I') または (I'') のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (I') または (I'') に変化するものであっても

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

71

よい。

なお、化合物 (I)、(I^{'''})、(I^{''''}) および (I^{'''''}) もプロドラッグとして用いてよい。これらの化合物のプロドラッグとしては、前記化合物 (I') または (I'') のプロドラッグと同様のものが挙げられる。

5

本発明化合物は、以下に詳述する [製造法 1] ないし [製造法 10]、あるいはこれに準ずる方法によって製造することができる。

10 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000

15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000

15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000

15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000

15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000

15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000

15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170

WO 01/87834

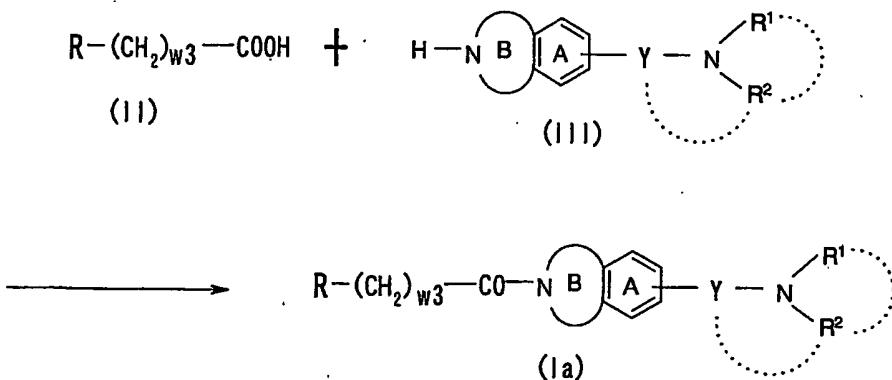
PCT/JP01/04015

72

[製造法 1]

式 (I) において X が $-(CH_2)_w CO-$ (w 3 は前記と同意義を示す) である化合物 (I a) は、例えば下記アミド化反応によって製造される。

(アミド化反応)



5

[式中の記号は前記と同意義を示す]

該「アミド化反応」には、下記の「脱水縮合剤を用いる方法」と「カルボキシの反応性誘導体を用いる方法」が含まれる。

i) 脱水縮合剤を用いる方法

- 10 化合物 (III)、1 ないし 5 当量の化合物 (II)、および 1 ないし 2 当量の脱水縮合剤を、不活性溶媒中で反応させる。必要に応じ、1 ないし 1.5 当量の 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) および(または)触媒量ないし 5 当量の塩基の共存下に反応を行ってもよい。

- 15 該「脱水縮合剤」としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (WSC) などが挙げられる。なかでも WSC が好ましい。

- 「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒(好ましくはアセトニトリル)、アミド系溶媒(好ましくは DMF)、ハロゲン化炭化水素系溶媒(好ましくはジクロロメタン)、エーテル系溶媒(好ましくは THF)などが挙げられる。
- 20 これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

「塩基」としては、例えば

1) 例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物(例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

73

アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類（例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド（例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなど）などの強塩基；

2) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩（例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）などの無機塩基；および

3) 例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU（1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデス-7-エン）、DBN（1, 5-ジアザビシクロ〔4. 3. 0〕ノン-5-エン）などのアミン類；例えばピリジン、イミダゾール、2, 6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが挙げられる。

上記した塩基のなかでも、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどが好ましい。

反応温度は、通常室温（0 ないし 30℃、以下同様）である。反応時間は、例えば 10 ないし 24 時間である。

ii) カルボキシの反応性誘導体を用いる方法

化合物(II)の反応性誘導体と1ないし5当量(好ましくは1ないし3当量)の化合物(III)とを、不活性溶媒中で反応させる。必要に応じ、1ないし10当量、好ましくは1ないし3当量の塩基の共存下に反応を行ってもよい。

化合物(II)の「反応性誘導体」としては、例えば酸ハライド(例、酸クロリド、酸プロミドなど)、混合酸無水物(例、C₁₋₆アルキル-カルボン酸、C₆₋₁₀アリール-カルボン酸またはC₁₋₆アルキル炭酸との酸無水物など)、活性

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

74

エステル(例、置換基を有していてもよいフェノール、1-ヒドロキシベンゾ
トリアゾールまたはN-ヒドロキシスクシンイミドとのエステルなど)などが
挙げられる。

該「置換基を有していてもよいフェノール」における「置換基」としては、
5 例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、ハ
ロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6}
アルコキシが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個である。

該「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「ハロゲン化されてい
てもよい C_{1-6} アルコキシ」としては、前記「置換基を有していてもよい環状
10 基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよいフェノール」の具体例としては、例えばフェ
ノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、p-ニトロフ
ェノールなどが挙げられる。反応性誘導体は、好ましくは酸ハライドである。

「不活性溶媒」としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系
15 溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スル
ホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で
混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、THF、ジクロロメタ
ン、クロロホルムなどが好ましい。

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましく
20 は、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、
水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミ
ン、ピリジンなどである。

反応温度は、通常 -20°C ないし 50°C 、好ましくは室温である。反応時間は、
通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

25

また、式： $R-(CH_2)_{w3}-SO_2OH$ (記号は前記と同意義を示す)で表され
るスルホン酸、または式： $R-(CH_2)_{w3}-SOOH$ (記号は前記と同意義を示す)
で表されるスルフィン酸を、上記「カルボキシの反応性誘導体を用いる方法」
と同様の方法に付すことによって、それぞれ式(I)においてXが $-(CH_2)_w$

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

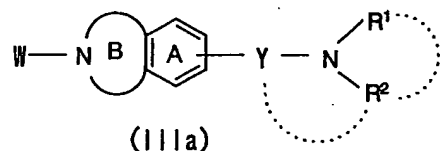
75

$_3\text{SO}_2$ —または $-(\text{CH}_2)_w\text{SO}-$ （記号は前記と同意義を示す）である化合物を製造することができる。

化合物 (II) は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

化合物 (III) は、自体公知の方法、例えば、ケミカル ファーマシューティカル プレティン (Chem. Pharm. Bull.), 36, 4377 (1988)、特表平 9-506885、特表平 10-504315 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

例えば、化合物 (III) は、式



[式中、W はアミノ基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物を脱保護反応に付し、W を除去することにより製造することができる。

W で示されるアミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル (例、ベンジルカルボニルなど)、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル (例、ベンジロキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N,N-ジメチルアミノメチレン、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル (例、1-アリルなど) などが用いられる。これらの基は、1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロなどで置換されていてもよい。

脱保護反応は、例えば化合物 (IIIa) を、鉱酸 (例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、過ヨウ素酸等) 等の酸またはアルカリ金属水酸化物 (例えば水

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

76

酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)等の塩基の水溶液中、好ましくは 20℃ないし 140℃に保持することにより行われる。該酸または塩基の使用量は、化合物(IIIa)に対して通常 1 ないし 100 当量、好ましくは 1 ないし 40 当量である。酸または塩基の強さは、通常、0.1 規定ないし 18 規定、
5 好ましくは 1 規定ないし 12 規定である。反応時間は、通常 0.5 時間ないし 48 時間、好ましくは 1 時間ないし 24 時間である。

また、W が t-ブトキシカルボニル基等の場合、脱保護反応は、化合物(IIIa)を有機酸(例えばトリフルオロ酢酸、ぎ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等)に溶解し、通常 -20℃ないし 200℃、好ましくは 0℃ないし 100℃に保持することにより行うこともできる。
10 該有機酸の使用量は、化合物(IIIa)に対して 1 ないし 100 当量、好ましくは 1 ないし 40 当量である。

脱保護反応は、パラジウム、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ラネーコバルト、酸化白金等を触媒として、例えばエタノール等のアルコール系溶媒や酢酸等の溶媒中で、常圧あるいは必要に応じて加圧下に、化合物(IIIa)
15 を接触還元反応に付すことにより行うこともできる。

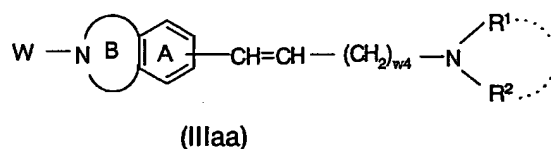
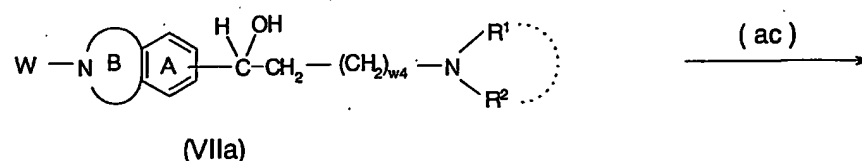
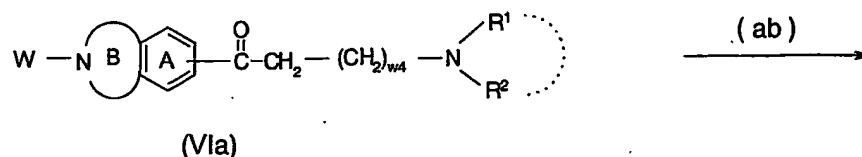
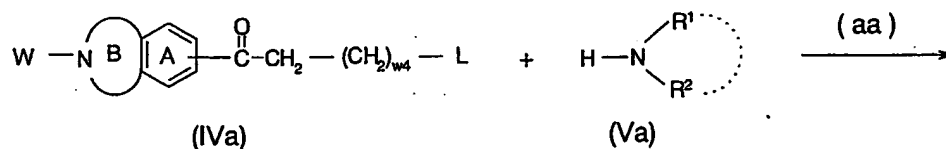
化合物(IIIa)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、化合物(IIIa)のうち、Y が C_{2-6} アルケニレン [例えば、 $-CH=CH-(CH_2)_{w4}-$ ($w4$ は前記と同意義を示す)] である化合物(IIIaa)は、例えば以下の [反応式 1-1] にしたがって製造することができる。
20

[反応式 1-1]

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

77.



[式中、Lは脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

工程 (a a) では、化合物 (I V a) と化合物 (V a) との縮合反応により、化合物 (V I a) を製造する。

- 5 Lで示される「脱離基」としては、例えばハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど）、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ、ヒドロキシなどが挙げられる。

- 10 該「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルコキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、1-ナフタレンスルホニルオキシ、2-ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。
- 15

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

78

該「脱離基」は、好ましくは、ハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどである。

本縮合反応は、通常不活性溶媒中で行われる。

- 5 該「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド（DMF）、アセトン、エタノール、ピリジンなど
10 が好ましい。

化合物(Va)の使用量は、化合物(IVa)に対し、1ないし100当量である。また、化合物(Va)を反応溶媒量用いてもよい。

反応温度は約-20℃ないし200℃、好ましくは室温ないし100℃である。反応時間は、例えば約0.5時間ないし1日である。

- 15 本縮合反応は、塩基の存在下に行ってもよい。該塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。塩基の使用量は、化合物(IVa)に対し、0.1ないし100当量、好ましくは1ないし10当量である。

20

化合物(IVa)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。化合物(IVa)は、例えば特開平6-166676等に記載の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

- 25 また、化合物(Va)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

工程(ab)では、化合物(VIa)を還元反応に付すことにより、化合物(VIIa)を製造する。

本還元反応は、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリエチルシラン等の還元剤を用いて行うことができる。

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

79

還元反応は、例えば、リダクション ウィズ コンプレックス メタル
ヒドリドズ (Reduction with Complex Metal Hydrides) Interscience,
New York (1956)、ケミカル ソサイエティー レビューズ (Chem. Soc.
Rev.), 5, 23 (1976)、シンセシス (Synthesis), 633 (1974)、ジャーナル
5 オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) 91,
2967 (1969)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org.
Chem.), 29, 121 (1964)、オーガニック リアクションズ (Org. Reactions),
1, 155 (1942)、アンゲバンテ ヘミー (Angew. Chem.), 71, 726 (1956)、シ
ンセシス (Synthesis), 633 (1974)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケ
10 ミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 80, 2896 (1958)、オーガニ
ック リアクションズ (Org. Reactions), 4, 378 (1948)、ジャーナル オブ
ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 108, 3385
(1986)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって行うことが
できる。

15 工程 (a c) では、化合物 (V II a) を脱水反応に付すことにより、化合
物 (IIIaa) を製造する。

本脱水反応は、加熱条件下あるいは室温下に、必要に応じ酸触媒 (例、硫
酸、リン酸、硫酸水素カリウム、p-トルエンスルホン酸、三フッ化ホウ素
エーテル錯体、ヨウ素など) を用いることによって行うことができる。また、
20 脱水反応は、塩化チオニル-ピリジン、オキシ塩化リン-ピリジンなどの活性
化剤を用いて行うこともできる。

脱水反応は、例えばオーガニック シンセシス (Org. Synth.), I, 183
(1941)、オーガニック シンセシス (Org. Synth.), I, 430 (1941)、オー
ガニック シンセシス (Org. Synth.), III, 204 (1955)、オーガニック シ
ンセシス (Org. Synth.), VI, 307 (1988)、シンセシス (Synthesis), III, 1159
25 (1980)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J.
Am. Chem. Soc.), 106, 6690 (1984)、テトラヘドロン レターズ
(Tetrahedron Lett.), 599 (1971) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方
法にしたがって行うことができる。

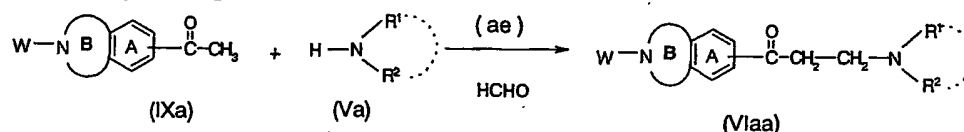
WO 01/87834

PCT/JP01/04015

80

また、[反応式1-1] で用いられる化合物 (V I a) のうち、w4が1である化合物 (V I a a) は、例えば以下の [反応式1-2] に従い、化合物 (I X a)、化合物 (V a) およびホルムアルデヒドをマンニッヒ反応に付
5 すことにより製造することができる。

[反応式1-2]



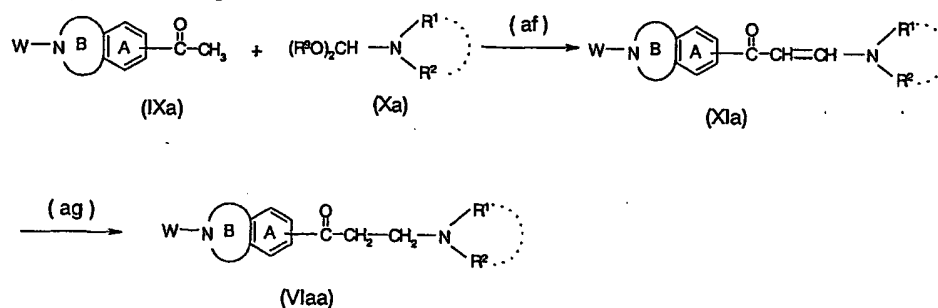
[式中の記号は前記と同意義を示す]

工程 (ae) におけるマンニッヒ反応は、例えばオーガニック リアクシ
10 ョンズ (Org. Reactions), 1, 303 (1942)、テトラヘドロン レターズ
(Tetrahedron Lett.), 18, 1299 (1977) 等に記載の方法あるいはそれに準じ
た方法にしたがって行うことができる。

化合物 (I X a) は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造
することができる。化合物 (I X a) は、例えばジャーナル オブ ケミカル
15 ソサイエティー パーキン トランスダクション 1 (J. Chem. Soc.,
Perkin Trans. 1), 2993 (1994)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法に
より製造することができる。

化合物 (V I a a) は、以下の [反応式1-3] によっても製造すること
20 ができる。

[反応式1-3]

[式中、R⁰はC₁₋₆アルキルを、その記号は前記と同意義を示す]

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

81

R^9 で示される「 C_{1-6} アルキル」としては、前記 R^4 で示される「 C_{1-6} アルキル」と同様のものが挙げられる。

すなわち、

工程 (a f) : 化合物 (I X a) と化合物 (X a) との縮合反応、および

5 工程 (a g) : 化合物 (X I a) の還元反応を、順次行うことにより、化合物 (V I a a) を製造することができる。

工程 (a f) は、自体公知の縮合反応を用いて行うことができる。縮合反応は、例えばジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー (J. Heterocyclic Chem.), 30, 23 (1993)、ヘテロサイクルス (Heterocycles), 10 22, 195 (1984)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

化合物 (X a) は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

工程 (a g) は、自体公知の還元反応 (例、Pd/C 等の遷移金属触媒を用いた接触還元反応、 Et_3SiH などの金属水素化物を用いた還元反応、 $NaBH(OAc)_3$ などの金属水素錯化合物を用いた還元反応等) を用いて行うことができる。還元反応は、例えばジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 76, 5014 (1954)、プレティン オブ ジ ケミカル ソサイエティー オブ ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.), 45, 20 3506 (1972) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

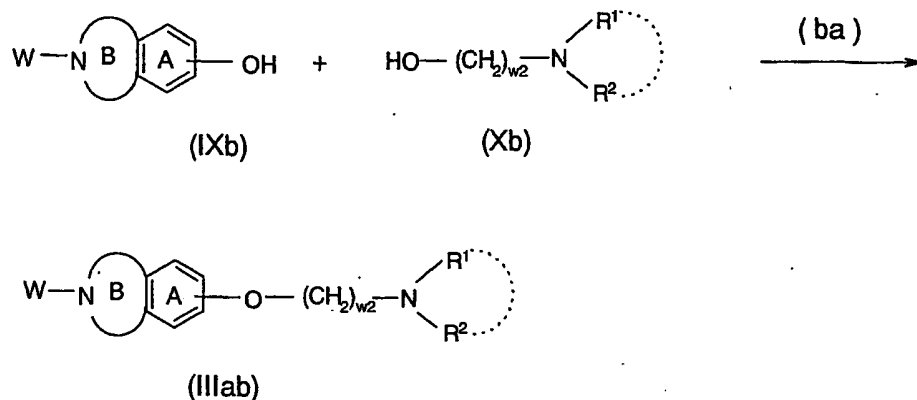
化合物 (IIIa) のうち、Y が $-O-(CH_2)_{w2}-$ ($w2$ は前記と同意義を示す) である化合物 (IIIab) は、以下の [反応式 2-1] に従い、化合物 25 (I X b) と化合物 (X b) とを、例えば光延 (Mitsunobu) 反応の条件下、脱水反応に付すことにより製造することができる。

[反応式 2-1]

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

82



[式中の記号は前記と同意義を示す]

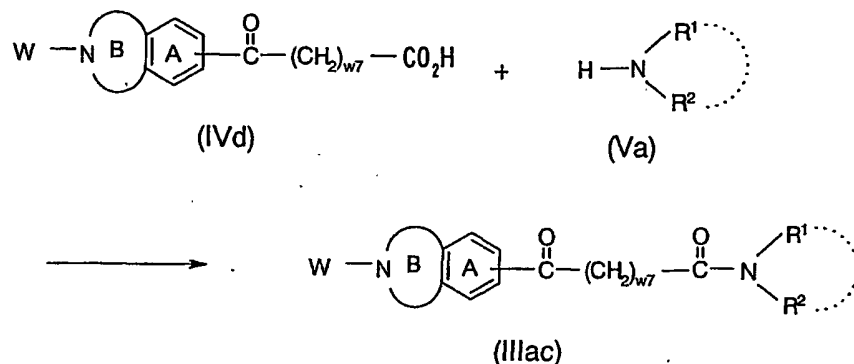
- 5 工程 (b a) における脱水反応は、例えばシンセシス (Synthesis), 1 (1981)、
 プレティン オブ ジ ケミカル ソサイエティー オブ ジャパン (Bull.
 Chem. Soc. Jpn.), 49, 510 (1976) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方
 法にしたがって行うことができる。

化合物 (I X b) は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造
 することができる。

- 10 化合物 (X b) は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造
 することができる。

- 15 化合物 (IIIa) のうち、Y が $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{w7}-\text{CO}-$ (W7 は前記と
 同意義を示す) である化合物 (IIIac) は、以下の [反応式 2-2] に従い、
 化合物 (I V d) と化合物 (V a) とを、前述の「アミド化反応」に付すること
 により合成することができる。

[反応式 2-2]



WO 01/87834

PCT/JP01/04015

83

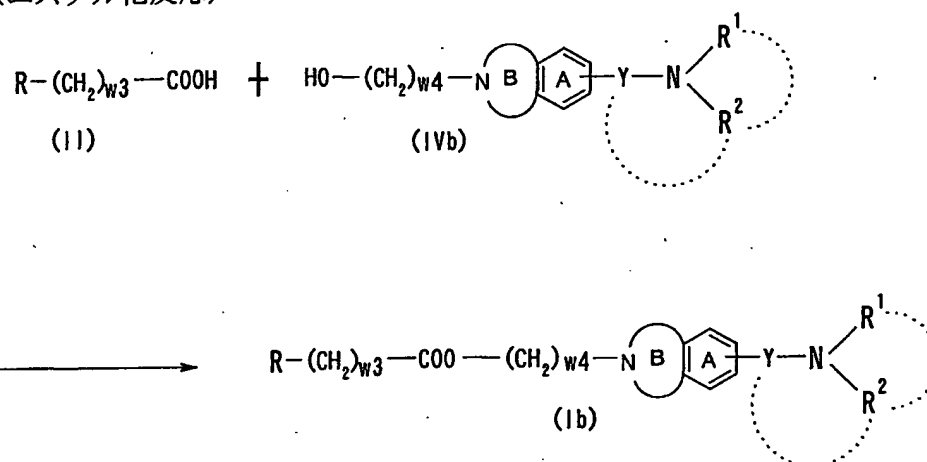
[式中の記号は前記と同意義を示す]

化合物 (IVd) は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

5 [製造法 2]

式 (I) において X が $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ (記号は前記と同意義を示す) である化合物 (I b) は、例えば下記エステル化反応によって製造される。

(エステル化反応)



10

[式中の記号は前記と同意義を示す]

本反応では、化合物 (II) の反応性誘導体と 1 ないし 5 当量 (好ましくは 1 ないし 3 当量) の化合物 (IVb) とを、通常、1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 3 当量の塩基の共存下に、不活性溶媒中で反応させる。

15 化合物 (II) の「反応性誘導体」としては、前記 [製造法 1] において例示したものが用いられる。なかでも、酸ハライドが好ましい。

「不活性溶媒」としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

20

「塩基」としては、前記 [製造法 1] において例示したものが用いられる。

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

84

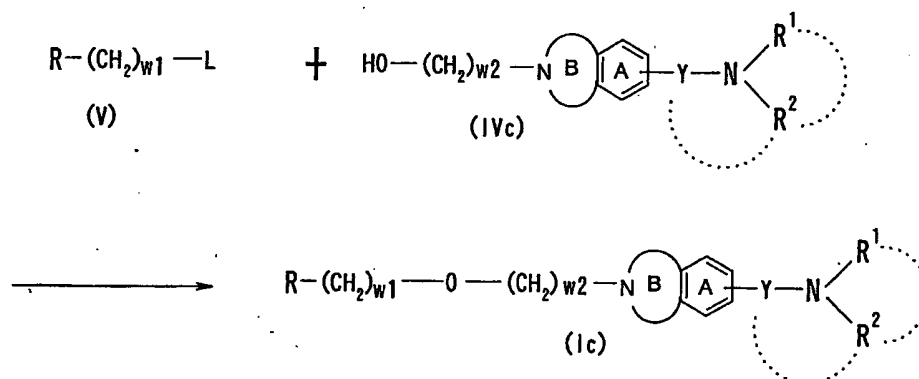
該塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

- 反応温度は、通常 -20°C ないし 50°C 、好ましくは室温である。反応時間は、
5 通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

[製造法3]

- 式(I)においてXが $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{O}(\text{CH}_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義を示す)である化合物(Ic)は、例えば下記エーテル化反応によって製造される。
10

(エーテル化反応)



[式中の記号は前記と同意義を示す]

- 本反応では、化合物(IVc)と約1ないし5当量(好ましくは1ないし2当量)の化合物(V)とを、塩基の共存下、不活性溶媒中で反応させる。
15

「塩基」としては、[製造法1]において例示したものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどである。

塩基の使用量は、通常化合物(V)に対して約1ないし5当量である。

20. 「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、N,

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

85

N-ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。

反応温度は約 -20°C ないし 100°C 、好ましくは室温ないし 80°C である。反応時間は、例えば約0.5時間ないし1日である。

5

化合物(V)においてLで示される脱離基がヒドロキシである場合、化合物(Ic)は、光延反応を用いて製造することができる。

該光延反応は、化合物(V)と0.5ないし5当量(好ましくは1ないし1.5当量)の化合物(IVc)とを、0.5ないし5当量(好ましくは1ないし1.5当量)のアセチルジカルボン酸エチルの共存下に、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

不活性溶媒としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

反応温度は、通常 -20°C ないし 50°C 、好ましくは室温である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

化合物(IVc)は、自体公知の方法により製造することができる。

20

[製造法4]

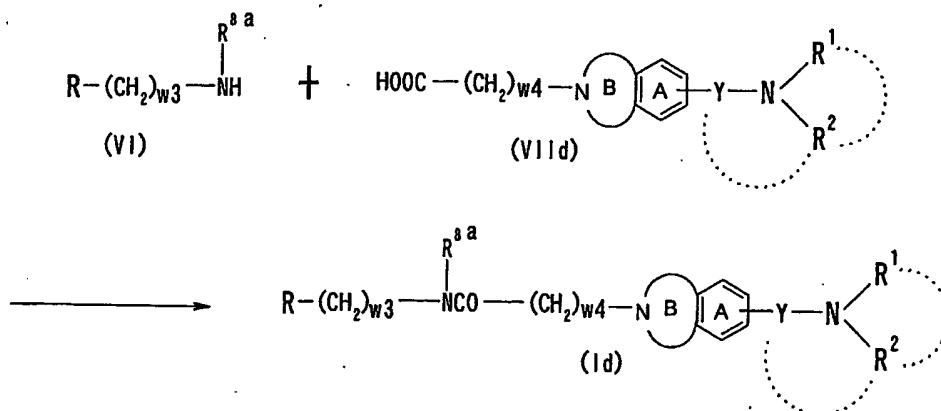
式(I)においてXが $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{NR}^{\text{8a}}\text{CO}(\text{CH}_2)_{w4}-$ (記号は前記と同意義を示す)である化合物(I d)は、例えば下記アミド化反応によって製造される。

25 (アミド化反応)

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

86



[式中、 R^{8a} は水素原子またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルを、その他の記号は前記と同意義を示す]

- 5 R^{8a} で示される「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、前記 R^8 として例示したものが挙げられる。

本反応は、前記した [製造法 1] に準じて行われる。

化合物 (VI) は、自体公知の方法により製造することができる。

化合物 (VII d) は、自体公知の方法により製造することができる。

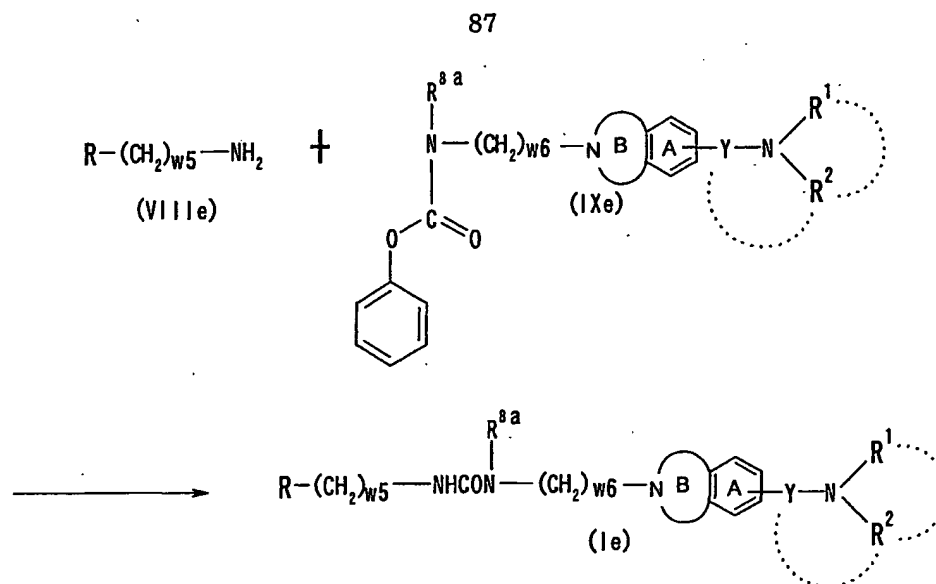
10 [製造法 5]

式 (I) において X が $-(\text{CH}_2)_{w5}\text{NHCONR}^{8a}(\text{CH}_2)_{w6}-$ (式中の記号は前記と同意義を示す) である化合物 (I e) は、例えば下記ウレア化反応によって製造される。

(ウレア化反応)

WO 01/87834

PCT/JP01/04015



[式中の記号は前記と同意義を示す]

本反応では、化合物(IXe)と1ないし5当量(好ましくは1ないし1.5当量)化合物(VIIIe)とを、塩基の共存下、不活性溶媒中で反応させる。

- 5 「塩基」としては、前記[製造法1]において例示したものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

- 「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、
10 ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、DMF、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。

- 反応温度は、通常約-20℃ないし100℃、好ましくは室温ないし80℃
15 である。反応時間は、例えば約0.5時間ないし1日である。

化合物(VIIIe)は、自体公知の方法により製造することができる。

化合物(IXe)は、自体公知の方法により製造することができる。

[製造法6]

- 20 式(I)においてRが置換基を有していてもよい環集合芳香族基(Ar²-

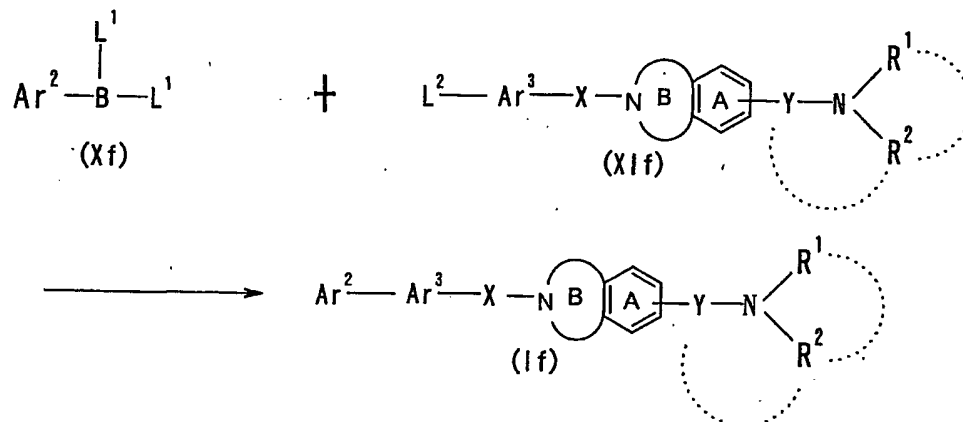
WO 01/87834

PCT/JP01/04015

88

Ar³)である化合物(I f)は、例えば下記アリールカップリング反応によって製造することもできる。

(アリールカップリング反応)



- 5 [式中、Ar²およびAr³は、それぞれ置換基を有していてもよい単環式芳香族基または縮合芳香族基を；L¹はヒドロキシあるいはC₁₋₆アルキルを；L²はハロゲン(好ましくは塩素、臭素)あるいはトリフルオロメタンスルホニルオキシを；その他の記号は前記と同意義を示す]

- 10 Ar²およびAr³で示される「置換基を有していてもよい単環式芳香族基または縮合芳香族基」において、「置換基」、「単環式芳香族基」、「縮合芳香族基」としては、前記RまたはAr¹として例示したものが用いられる。とりわけ、Ar²およびAr³が、ともに置換基を有していてもよいフェニルであり、Ar²-Ar³が置換基を有していてもよいビフェニルである場合が好ましい。

- 15 アリールカップリング反応は、自体公知の方法、例えば、アクタ ケミカ スカンジナビア (Acta. Chemica Scandinavia), 221-230頁、1993年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応では、化合物(Xf)と1ないし3当量(好ましくは1ないし1.5当量)の化合物(XIf)とを、塩基および遷移金属触媒の存在下、不活性溶媒中で

- 20 反応させる。

該「塩基」としては、前記[製造法1]において例示したものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどである。

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

89

「塩基」の使用量は、例えば化合物 (XI f) に対して、約 1 ないし 10 当量である。

「遷移金属触媒」としては、例えば、パラジウム触媒、ニッケル触媒などが挙げられる。該「パラジウム触媒」としては、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、酢酸パラジウム、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリド、パラジウム-炭素などが挙げられる。該「ニッケル触媒」としては、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）ニッケル（0）などが挙げられる。

該「遷移金属触媒」の使用量は、化合物 (XI f) に対して、約 0.01 ないし 1 当量、好ましくは約 0.01 ないし 0.5 当量である。

反応温度は、室温ないし 150℃、好ましくは約 80℃ないし 150℃である。反応時間は、例えば約 1 ないし 48 時間である。

該「不活性溶媒」としては、例えば、水、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、水、エタノール、トルエンなどの単独またはこれら二種以上の混合溶媒が好ましい。

化合物 (XI f) は、自体公知の方法により製造することができる。

化合物 (XI f) は、自体公知の方法により製造することができる。

20 [製造法 7]

式 (I) において、Y が C_{2-6} アルケニレン（例えば、 $CH=CHCH_2$ ）である化合物 (I g) は、以下の [反応式 3-1] によって製造することができる。

すなわち、

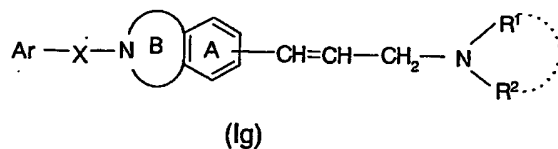
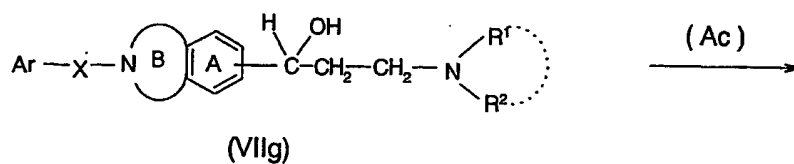
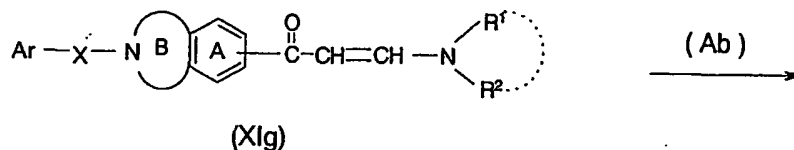
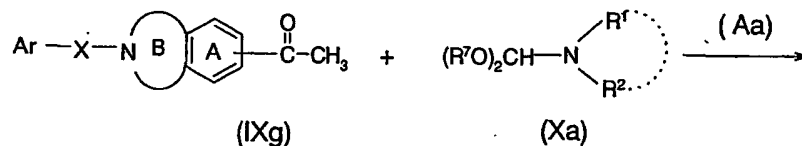
25 工程 (A a) : 化合物 (I X g) と化合物 (X a) との縮合反応、
工程 (A b) : 化合物 (X I g) の還元反応、および
工程 (A c) : 化合物 (V I I g) の脱水反応を順次行うことにより、化合物 (I g) を製造することができる。

[反応式 3-1]

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

90



[式中の記号は前記と同意義を示す]

工程 (A a) における縮合反応は、例えば、前記工程 (a f) と同様に行うことができる。

- 5 工程 (A b) における還元反応は、自体公知の方法（例えば、Pd/C 等の遷移金属触媒を用いた接触還元反応、 Et_3SiH などの金属水素化物を用いた還元反応、 NaBH_4 などの金属水素錯化合物をもちいた還元反応等）を用いて行うことができる。

- また、本反応は、2段階で行うこともでき、例えば、前述の工程 (a g) 10 で述べた還元反応と同様の条件で二重結合を還元した後、 NaBH_4 などの金属水素錯化合物を用いてカルボニル基を還元してもよい。

工程 (A c) における脱水反応は、例えば、前記工程 (a c) と同様に行うことができる。

化合物 (IXg) は、自体公知の方法により製造することができる。

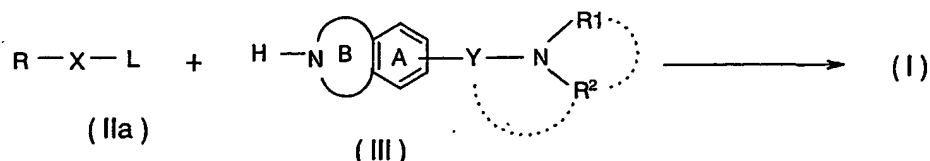
WO 01/87834

PCT/JP01/04015

91

化合物 (I) は、以下の [製造法 8] に従い、化合物 (IIa) と化合物 (III) とを縮合反応に付すことによって製造することができる。該「縮合反応」は、前述の工程 (a a) における縮合反応と同様にして行うことができる。

[製造法 8]



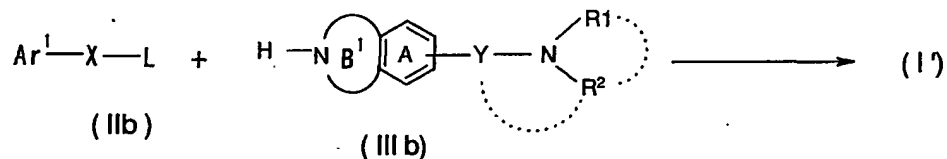
5

[式中の記号は前記と同意義を示す]

化合物 (IIa) は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

10 化合物 (I') は、例えば以下の [製造法 9] に従い、化合物 (IIb) と化合物 (IIIb) とを縮合反応に付すことによって製造することができる。該「縮合反応」は、前述の工程 (a a) における縮合反応と同様にして行うことができる。

[製造法 9]



15

[式中の記号は前記と同意義を示す]

化合物 (IIb) は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

化合物 (IIIb) は、前記化合物 (III) と同様にして製造することができる。

20

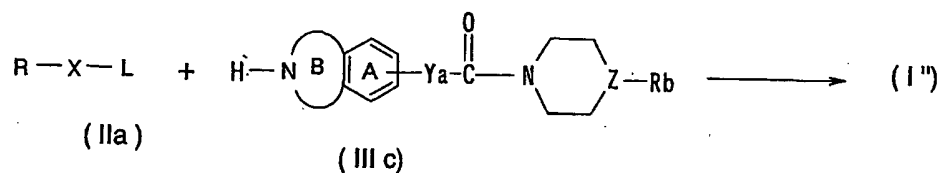
化合物 (I'') は、例えば以下の [製造法 10] に従い、化合物 (IIa) と化合物 (IIIc) とを縮合反応に付すことによって製造することができる。該「縮合反応」は、前述の工程 (a a) における縮合反応と同様にして行うことができる。

25 [製造法 10]

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

92



[式中の記号は前記と同意義を示す]

化合物 (IIIc) は、前記化合物 (III) と同様にして製造することができる。

- 5 前記「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなどが用いられる。
 前記「エーテル系溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどが用いられる。
- 10 前記「ハロゲン化炭化水素系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素などが用いられる。
 前記「芳香族系溶媒」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどが用いられる。
 前記「炭化水素系溶媒」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロ
- 15 ヘキサンなどが用いられる。
 前記「アミド系溶媒」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどが用いられる。
 前記「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどが用いられる。
- 20 前記「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジメチルスルホキシド (DMSO) などが用いられる。
 前記「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが用いられる。
- 25 かくして得られた本発明化合物において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。
 該化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、加水分解

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

93

反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応などが挙げられる。

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、
5 ヒドロキシ、カルボニルを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノの保護基としては、前記 W として例示したアミノ基の保護基が用いられる。

10 カルボキシの保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、 C_{7-11} アラルキル(例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、
15 塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

ヒドロキシの保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリ
20 チル、 C_{7-10} アラルキル(例、ベンジルなど)、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチル
25 ジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、n-プロピルなど)、 C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

94

カルボニルの保護基としては、例えば、環状アセタール(例、1,3-ジオキサンなど)、非環状アセタール(例、ジ-C₁₋₆アルキルアセタールなど)などが用いられる。

- 上記した保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ
- 5 グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊(1980)に記載の方法などに準じて行うことができる。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例えば、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルプロミドなど)などを使用する方法、還
- 10 元法などが用いられる。

- 本発明化合物は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。また、
- 15 本発明化合物の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段などによって単離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。

- 本発明化合物は、優れた MCH 受容体拮抗作用を有するため、MCH に起因する
- 20 疾患の予防・治療剤として有用である。また、本発明化合物は、毒性も低く、経口吸収性および脳内移行性に優れている。

- したがって、本発明化合物を含有するメラニン凝集ホルモン拮抗剤は、哺乳動物(例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ヒトなど)に対し、MCH に起因する疾患の予防・治療剤などとして
- 25 安全に投与される。

ここで、MCH に起因する疾患としては、例えば肥満症[例、悪性肥満細胞症(malignant mastocytosis)、外因性肥満(exogenous obesity)、過インシュリン性肥満症(hyperinsulinar obesity)、過血漿性肥満(hyperplasmic obesity)、下垂体性肥満(hypophyseal adiposity)、減血漿性肥満症

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

95

(hypoplastic obesity)、甲状腺機能低下肥満症(hypothyroid obesity)、視床下部性肥満(hypothalamic obesity)、症候性肥満症(symptomatic obesity)、小児肥満(infantile obesity)、上半身肥満(upper body obesity)、食事性肥満症(alimentary obesity)、性機能低下性肥満(hypogonadal obesity)、
5 全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis)、単純性肥満(simple obesity)、中心性肥満(central obesity)など]、摂食亢進症(hyperphagia)、情動障害、性機能障害などが挙げられる。

本発明化合物は、糖尿病、糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症など)、動脈硬化症、膝関節炎などの生活習慣病の予防・
10 治療薬としても有用である。

さらに、本発明化合物は、摂食抑制薬としても有用である。

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、食事療法(例、糖尿病の食事療法など)、運動療法と併用することもできる。

15 本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、それぞれ本発明化合物を、そのままあるいは薬理学的に許容される担体とともに、自体公知の手段に従って製剤化することによって製造される。

ここで、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、
20 緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。
25

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

96

ロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HP C) などが挙げられる。

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

97

本発明の MCH 拮抗剤および医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤などの経口剤;注射剤(例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など)、外用剤(例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など)、坐剤(例、直腸坐剤、膣坐剤など)、徐放剤(例、徐放性マイクロカプセルなど)、ペレット、点滴剤などの非経口剤などとして、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。

本発明の MCH 拮抗剤中の本発明化合物の含有量、および本発明の医薬組成物中の本発明化合物の含有量は、例えば、それぞれ MCH 拮抗剤または医薬組成物全体の約 0.1 ないし 100 重量%である。

本発明の MCH 拮抗剤および医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより適宜選択される。

例えば、本発明の MCH 拮抗剤または医薬組成物を、肥満症の成人患者(体重約 60kg)に経口投与する場合の 1 日当たりの投与量は、それぞれ有効成分である本発明化合物として、約 0.1 ないし約 500mg、好ましくは約 1 ないし約 100mg、さらに好ましくは約 5 ないし約 100mg であり、この量を 1 日 1 ないし数回に分けて投与することができる。

本発明の MCH 拮抗剤および医薬組成物は、例えば「肥満症の治療効果の増強」、「MCH 拮抗剤の使用量の低減」などを目的として、本発明の MCH 拮抗剤および医薬組成物に悪影響を及ぼさない併用薬剤を用いることができる。このような併用薬剤としては、例えば「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「MCH 拮抗剤以外の抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」などが挙げられる。これらの併用薬剤は、2 種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

上記「糖尿病治療薬」としては、例えばインスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビッグアニド剤、インスリン、 α -グルコシダーゼ阻害薬、 β 3 アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

98

インスリン抵抗性改善薬としては、例えばピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702などが挙げられる。

インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。

上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えばレバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド（KAD-1229）、JTT-608などが挙げられる。

ピグアナイド剤としては、例えばメトホルミン、ブホルミン、フェンホルミンなどが挙げられる。

インスリンとしては、例えばウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。インスリンとしては、0.45から0.9（w/w）%の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛，硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体（例、INS-1 など）であってもよい。

なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。

α -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えばアカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

β 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えばAJ-9677、BMS-196085、SB-226552、AZ40140などが挙げられる。

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

99

上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えばエルゴセット、プラムリントイド、レプチン、BAY-27-9955などが挙げられる。

上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬などが挙げられる。

- 5 アルドース還元酵素阻害剤としては、例えばトルレスタット；エパルレスタット；イミレスタット；ゼナレスタット；SNK-860；ゾボルレスタット；ARI-509；AS-3201などが挙げられる。

グリケーション阻害薬としては、例えばピマゲジンなどが挙げられる。

- 10 プロテインキナーゼC阻害薬としては、例えばNGF、LY-333531などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルプロスタジル、塩酸チアブリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン (memantine)、ピマゲドリン (pimagedline；ALT-711)などが挙げられる。

- 15 上記「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリパーゼ阻害薬、食欲抑制薬などが挙げられる。

リパーゼ阻害薬としては、例えばオルリスタットなどが挙げられる。

食欲抑制薬としては、例えばマジンドール、デクスフェンフラミン、フルオキセチン、シブトラミン、パイアミンなどが挙げられる。

- 20 上記以外にも、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリプスタチンなどが挙げられる。

上記「高血圧治療薬」としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシンII拮抗薬などが挙げられる。

- 25 アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えばカプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、(塩酸)デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、(塩酸)マニジピンなどが挙げられる。

カルシウム拮抗薬としては、例えばニフェジピン、アムロジピン、エホニ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

100

ジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。

カリウムチャンネル開口薬としては、例えばレブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121 などが挙げられる。

アンジオテンシン II 拮抗薬としては、例えばロサルタン、カンデサルタン
5 シレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、E4177 などが挙げられる。

上記「高脂血症治療薬（動脈硬化症治療薬）」としては、例えばHMG-C o A還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物などが挙げられる。

HMG-C o A還元酵素阻害薬としては、例えばプラバスタチン、シンバ
10 スタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リバンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522またはそれらの塩（例、ナトリウム塩など）などが挙げられる。

フィブラート系化合物としては、例えばベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。

15 上記「関節炎治療薬」としては、例えばイブプロフェンなどが挙げられる。

上記「抗不安薬」としては、例えばクロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキサゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、プロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。

上記「抗うつ薬」としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、
20 イミプラミン、パロキセチン、サートラリンなどが挙げられる。

前記した併用用薬剤の投与時期は限定されず、MCH 拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をお
いて投与してもよい。併用用薬剤の投与量は、临床上用いられている投与量
25 に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、MCH 拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) MCH 拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを同時に

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

101

- 製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) MCH 拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) MCH 拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) MCH 拮抗剤
- 5 または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) MCH 拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、MCH 拮抗剤または医薬組成物；併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。
- 10 MCH 拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

発明を実施するための最良の形態

- 本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく
- 15 説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は0ないし30℃を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。

- 20 赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換形赤外分光光度計を用い、拡散反射法で測定した。

FABMS (pos) は、高速原子衝撃質量分析法 (Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry) における (+) 法で測定した質量スペクトルである。

- MS (APCI) および MS (ESI) は、それぞれ大気圧科学イオン化法 (Atmospheric
- 25 Pressure Chemical Ionization : APCI) あるいは電子衝撃イオン化法 (Electron Spray Ionization : ESI) により測定した質量スペクトルである。

本文中で用いられているその他の略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)

d : ダブルレット (doublet)

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

102

- t : トリプレット (triplet)
q : クアルテット (quartet)
m : マルチプレット (multiplet)
br : ブロード (broad)
5 J : カップリング定数 (coupling constant)
Hz : ヘルツ (Hertz)
CDCl₃ : 重クロロホルム
DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド
THF : テトラヒドロフラン
10 DMF : N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO : ジメチルスルホキシド
WSCD : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カル
ボジイミド
WSC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボ
15 ジイミド 塩酸塩
¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴
(通常フリー体をCDCl₃中で測定した。)
IR : 赤外吸収スペクトル
Me : メチル
20 Et : エチル
HOBt : 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール
IPE : ジイソプロピルエーテル
DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン
25 本明細書および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、
IUPAC-IUB Commission on Biochemical
Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に
基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があ
り得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

103

	DNA	: デオキシリボ核酸
	cDNA	: 相補的デオキシリボ核酸
	A	: アデニン
	T	: チミン
5	G	: グアニン
	C	: シトシン
	RNA	: リボ核酸
	mRNA	: メッセンジャーリボ核酸
	dATP	: デオキシアデノシン三リン酸
10	dTTP	: デオキシチミジン三リン酸
	dGTP	: デオキシグアノシン三リン酸
	dCTP	: デオキシシチジン三リン酸
	ATP	: アデノシン三リン酸
	EDTA	: エチレンジアミン四酢酸
15	SDS	: ドデシル硫酸ナトリウム
	EIA	: エンザイムイムノアッセイ
	Gly	: グリシン
	Ala	: アラニン
	Val	: バリン
20	Leu	: ロイシン
	Ile	: イソロイシン
	Ser	: セリン
	Thr	: スレオニン
	Cys	: システイン
25	Met	: メチオニン
	Glu	: グルタミン酸
	Asp	: アスパラギン酸
	Lys	: リジン
	Arg	: アルギニン

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

104

	H i s	: ヒスチジン
	P h e	: フェニルアラニン
	T y r	: チロシン
	T r p	: トリプトファン
5	P r o	: プロリン
	A s n	: アスパラギン
	G l n	: グルタミン
	p G l	: ピログルタミン酸
	M e	: メチル基
10	E t	: エチル基
	B u	: ブチル基
	P h	: フェニル基
	T C	: チアゾリジン-4 (R) -カルボキサミド基

- 15 また、本明細書中で繁用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。

	T o s	: p-トルエンスルホニル
	C H O	: ホルミル
	B z l	: ベンジル
20	C l ₂ B z l	: 2, 6-ジクロロベンジル
	B o m	: ベンジルオキシメチル
	Z	: ベンジルオキシカルボニル
	C l - Z	: 2-クロロベンジルオキシカルボニル
	B r - Z	: 2-ブロモベンジルオキシカルボニル
25	B o c	: t-ブトキシカルボニル
	D N P	: ジニトロフェノール
	T r t	: トリチル
	B u m	: t-ブトキシメチル
	F m o c	: N-9-フルオレニルメトキシカルボニル

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

105

- HOOb t : 3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-
1, 2, 3-ベンゾトリアジン
- HONB : 1-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカル
ボジイミド
- 5 DCC : N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号：1〕

ラット SLC-1 をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

10 〔配列番号：2〕

ラット SLC-1 をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号：3〕

ラット SLC-1 の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号：4〕

15 5' 側に Sal I 認識配列が付加され、また 3' 側に Spe I 認識配列が付加され
たラット SLC-1cDNA の全塩基配列を示す。

〔配列番号：5〕

ラット SLC-1 発現 CHO 細胞の各クローンにおける SLC-1mRNA の発現量を測定
するために使用したリボプローブ (riboprobe) を示す。

20 〔配列番号：6〕

ヒト SLC-1 をコードする cDNA を取得するために使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号：7〕

ヒト SLC-1 をコードする cDNA を 2 本鎖にするために使用したプライマーを示
す。

25 〔配列番号：8〕

ヒト SLC-1 をコードする cDNA 全塩基配列を示す。

〔配列番号：9〕

ヒト SLC-1 の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号：10〕

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

106

ヒト SLC-1 (S) をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号：11〕

ヒト SLC-1 (S) をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号：12〕

5 ヒト SLC-1 (L) をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号：13〕

ヒト SLC-1 (L) をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号：14〕

5' 側に Sal I 認識配列が付加され、また 3' 側に Spe I 認識配列が付加され
10 たヒト SLC-1 (S) cDNA の全塩基配列を示す。

〔配列番号：15〕

5' 側に Sal I 認識配列が付加され、また 3' 側に Spe I 認識配列が付加され
たヒト SLC-1 (L) cDNA の全塩基配列を示す。

〔配列番号：16〕

15 ヒト SLC-1 (S) 発現 CHO 細胞およびヒト SLC-1 (L) 発現 CHO 細胞の各クローン
における SLC-1 mRNA の発現量を測定するために使用したリボプローブ
(riboprobe) を示す。

参考例 1-6 で得られた配列番号：9 で表される塩基配列をコードする DNA
を含むプラスミドによる形質転換体 *Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8 は、
20 平成 11 年 2 月 1 日から通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所 (N
IBH) に寄託番号 FERM BP-6632 として、平成 11 年 1 月 21
日から財団法人・発酵研究所 (IFO) に寄託番号 IFO 16254 とし
て寄託されている。

25 実施例

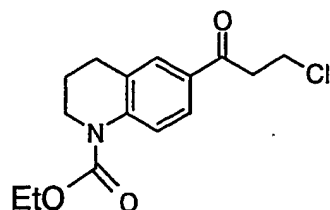
参考例 1

エチル 6-(3-クロロプロパノイル)-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリンカルボキ
シレート

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

107



- エチル 3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリンカルボキシレート (14.5g, 70.4mmol) と 3-クロロプロピオニルクロリド (7.39ml, 77.4mmol) のジクロロメタン溶液に塩化アルミニウム (23.5g, 176mmol) を水冷下で加えた後、
 5 室温で14時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) により精製して、ヘキサンから結晶化することにより表題化合物 (15.6g) を mp. 78-79℃の無色粉末として得た。
 10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.35 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.93 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.42 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.81 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.92 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.74 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 8.8 Hz).

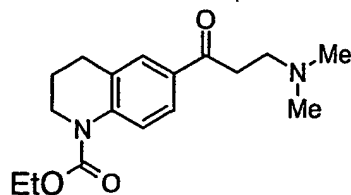
元素分析値 C₁₅H₁₈ClNO₃として

- 15 計算値: C, 60.91; H, 6.13; N, 4.74.

実験値: C, 61.20; H, 6.05; N, 4.74.

参考例2

エチル 6-[3-(ジメチルアミノ)プロパノイル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリンカルボキシレート



20

参考例1で得られたエチル 6-(3-クロロプロパノイル)-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリンカルボキシレート (15.0g, 50.7mmol) のジクロロメタン溶液に50%ジメチルアミン水溶液 (51mL) を室温で加えた後、2時間攪拌した。

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

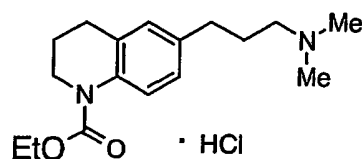
108

反応液を分離後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）により精製して、表題化合物（16.3g）を淡黄色油状物として得た。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.34 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.96 (2H, m), 2.29 (6H, s), 2.79 (4H, m), 3.11 (2H, m), 3.79 (2H, m), 4.24 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.72–7.78 (2H, m), 7.78 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

参考例 3

- 10 エチル 6-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリンカルボキシレート 塩酸塩



- 15 参考例 2 で得られたエチル 6-[3-(ジメチルアミノ)プロパノイル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリンカルボキシレート (15.4g, 50.7mmol) のトリフルオロ酢酸溶液にトリエチルシラン (64.8ml, 406mmol) を窒素雰囲気下で加えた後、室温で 5 日間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、エーテルを加えて水で抽出した。水層に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）により精製した。
- 20 得られた油状物のエーテル溶液に 4 規定塩化水素－酢酸エチルを加え、生じた固体をジエチルエーテルで洗浄することにより表題化合物 (14.8g) を吸湿性の無色粉末として得た。

- 25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.32 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.78 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.29 (2H, m), 2.56 (2H, m), 2.75 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.74 (2H, m), 4.24 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.98 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

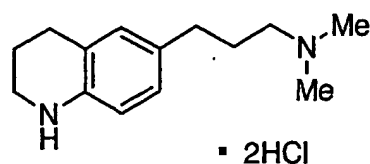
参考例 4

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

109

N,N-ジメチル-3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル)-1-プロパンアミン
2 塩酸塩



参考例 3 で得られたエチル 6-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3,4-ジヒド
5 ロ-1(2H)-キノリンカルボキシレート 塩酸塩 (14.5g, 44.4mmol) の濃塩酸
(200 mL) 溶液を 120℃ で 16 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去し減圧乾燥す
ることにより表題化合物 (12.8g) を mp. 250℃ (decomp.) の吸湿性粉末とし
て得た。

¹H NMR (D₂O) δ 1.78 (4H, m), 2.41 (2H, t-like), 2.54 (6H, s), 2.60 (2H,
10 t-like), 2.81 (2H, m), 3.22 (2H, m), 6.93 (3H, m).

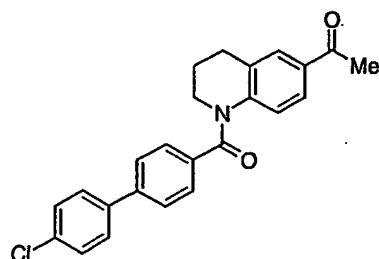
元素分析値 C₁₄H₂₂N₂ · 2HCl とし

計算値 : C, 57.73; H, 8.31; N, 9.62.

実験値 : C, 57.44; H, 8.22; N, 9.47.

参考例 5

15 1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラ
ヒドロ-6-キノリニル]エタノン



4-(4-クロロフェニル)安息香酸 (1.05 g) のテトラヒドロフラン懸
濁液 (15 mL) に、塩化オギザリル (0.39 mL) と N,N-ジメチルホルムア
ミド (1 滴) を順次加えた。室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去し
20 た。得られた残査をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷冷下、6-ア
セチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (0.7 g)、水酸化ナトリウ
ム粉末 (0.31 g) と硫酸水素テトラブチルアンモニウム (12 mg) のテトラヒ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

110

ドロフラン (15 mL) 懸濁液に加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌したのち、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をジエチルエーテルから結晶化して、表題化合物 (1.1 g) を mp 149-151℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.03-2.15 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.94 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.95 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.38-7.61 (9H, m) 7.79 (1H, s).

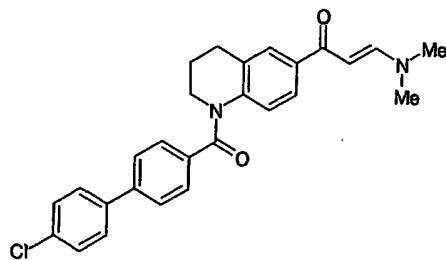
元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$ として

計算値: C, 73.94; H, 5.17; N, 3.59.

実験値: C, 73.79; H, 5.13; N, 3.57.

参考例 6

(E)-1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン



参考例 5 で得た 1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]エタノン (0.65 g) と N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (8 mL) の混合物を 110℃ で 16 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧下濃縮し、アルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製した。得られた残査をジエチルエーテルから結晶化して、表題化合物 (1.1 g) を mp 168-170℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.00-2.15 (2H, m), 2.75-3.20 (8H, m), 3.95 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 5.64 (1H, d, $J=12.3$ Hz), 6.76 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.37-7.53 (9H, m) 7.75-7.82 (2H, m).

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

111

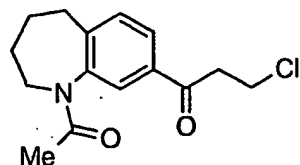
元素分析値 $C_{27}H_{25}ClN_2O_2$ として

計算値：C, 72.88; H, 5.66; N, 6.30.

実験値：C, 72.58; H, 5.84; N, 6.20.

参考例 7

- 5 1-(1-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-3-クロロ-1-プロパノン

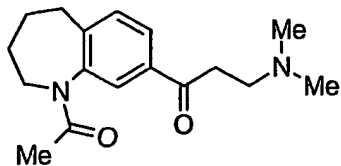


- 1-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン (17.5g, 92.5mmol) と 3-クロロプロピオニルクロリド (13.2ml, 139mmol) のジクロロエタン溶液に塩化アルミニウム (30.8g, 231mmol) を水冷下で加えた後、50℃で1日間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）により精製して、ヘキサンから結晶化して表題化合物 (8.47g) を mp. 106-107℃の無色粉末として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.41 (1H, m), 1.87 (3H, s), 1.87-2.08 (3H, m), 2.54-2.83 (3H, m), 3.44 (2H, m), 3.93 (2H, m), 4.74 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

参考例 8

- 20 1-(1-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-3-(ジメチルアミノ)-1-プロパノン



参考例 7 で得られた 1-(1-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-3-クロロ-1-プロパノン (7.10g, 25.4mmol) のジクロロメタ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

112

ン溶液に50%ジメチルアミン水溶液(27ml)を室温で加えた後、4時間攪拌した。反応液を分離後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し、
 5 ヘキサンから結晶化して表題化合物(5.38g)をmp. 68-70℃の無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.40 (1H, m), 1.86 (3H, s), 1.81-2.07 (3H, m), 2.29 (6H, s), 2.59 (1H, m), 2.77 (4H, m), 3.13 (2H, m), 4.69 (1H, m), 7.36 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 1.8, 8.0$ Hz).

10 元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ として

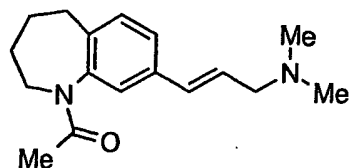
計算値: C, 70.80; H, 8.39; N, 9.71.

実験値: C, 70.87; H, 8.16; N, 9.44.

参考例9

(E)-3-(1-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-

15 N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン



参考例8で得られた1-(1-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-3-(ジメチルアミノ)-1-プロパノン(5.00g, 17.3mmol)のトリフルオロ酢酸溶液にトリエチルシラン(22.2ml, 139mmol)を窒素雰囲気下
 20 で加えた後、室温で5日間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、エーテルを加えて水で抽出した。水層に8規定水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精
 25 製し、表題化合物(2.74g)を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.39 (1H, m), 1.73-2.05 (5H, m), 2.28 (6H, s), 2.53-2.75 (4H, m), 3.08 (2H, dd, $J = 0.8, 6.6$ Hz), 4.69 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J

WO 01/87834

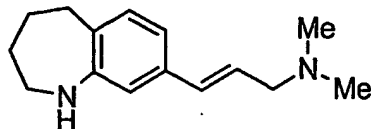
PCT/JP01/04015

113

= 6.6, 16.0 Hz), 6.48 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.12-7.27 (3H, m).

参考例 10

(E)-N,N-ジメチル-3-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-2-プロペン-1-アミン



5

参考例 9 で得られた (E)-3-(1-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン (2.73g, 9.95mmol) の濃塩酸溶液を 120℃ で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、8 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、ヘキサンから結晶化することにより表題化合物 (1.49g) を mp. 87-88℃ の無色粉末として得た。

10

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.63 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.74 (2H, m), 3.04 (4H, m), 3.78 (1H, br), 6.18 (1H, dt, J = 6.6, 16.0 Hz), 6.42 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 1.6, 7.8 Hz), 7.04 (1H, d, J = 7.8 Hz).

15

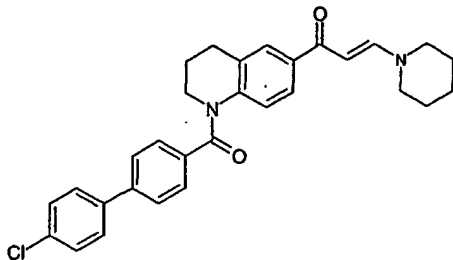
元素分析値 C₁₅H₂₂N₂ として

計算値 : C, 78.21; H, 9.63; N, 12.16.

実験値 : C, 78.15; H, 9.73; N, 12.23.

参考例 11

(E)-1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-ピペリジノ-2-プロペン-1-オン



参考例 6 で得た (E)-1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボ

20

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

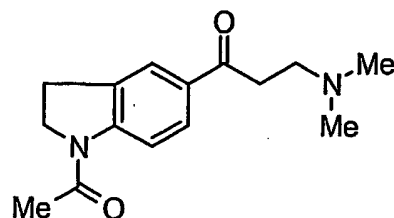
114

ニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン (0.29 g) とピペリジン (3 ml) の混合物を 110℃ で 2 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧下濃縮し、アルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製した。得られた残査をジエチルエーテルから結晶化して、表題化合物 (0.28 g) を mp 167-170℃ の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.57-1.70 (6H, m), 2.03-2.15 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.95 (2H, t, J=6.4 Hz), 5.74 (1H, d, J=12.5 Hz), 6.74 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.37-7.61 (9H, m) 7.72-7.78 (2H, m).

10 参考例 1 2

1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-(ジメチルアミノ)-1-プロパノン

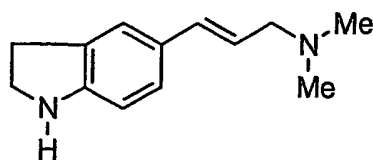


1-アセチルインドリンを用いて、参考例 1 および参考例 2 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を粘ちゅうな油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.21-2.33 (9H, m), 2.74 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.11 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.23 (2H, t, J=8.6 Hz), 4.12 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.78-7.97 (2H, m) 8.24 (1H, d, J=8.4 Hz).

参考例 1 3

20 (E)-3-[2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン



1) 参考例 1 2 で得た 1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-(ジメチルアミノ)-1-プロパノン (4.3 g) のメタノール溶液 (40 ml)

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

115

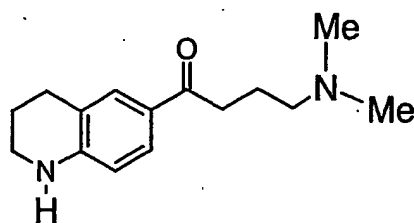
に、氷冷下に水素化ホウ素ナトリウム (0.75 g) を加え、混合物を 0-5℃ で 30 分間攪拌した。反応液に水-氷を加えた後、溶媒を減圧下留去し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィ (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、3-[1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-3-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-1-プロパンアミン (3.3 g) を無色粉末として得た。

2) 上記 1) で得た 3-[1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-3-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-1-プロパンアミン (3.3 g) と濃塩酸 (20 ml) の混合物を 16 時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧下濃縮し、水で希釈した後、2 規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、表題化合物 (2.3 g) を油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.25 (6H, s), 2.97-3.04 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=8.2 Hz), ca. 3.8 (1H, br.s, NH), 5.98-6.09 (1H, m), 6.41 (1H, d, J=16.2 Hz), 6.56 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.02 (1H, dd, J=1.5, 8.1 Hz), 7.19 (1H, s).

参考例 14

1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル)-4-(ジメチルアミノ)-1-ブタノン



エチル 3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリンカルボキシレートを用いて、参考例 1、参考例 2 および参考例 4 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.87-2.00 (4H, m), 2.33 (6H, s), 2.48 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.37 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.4 (1H, br, NH), 6.39 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.60-7.64 (2H, m).

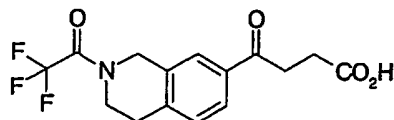
WO 01/87834

PCT/JP01/04015

116

参考例 15

4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル]ブタン酸



- 5 1) 無水トリフルオロ酢酸 (47.5 ml, 336 mmol) を 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (25 g, 188 mmol) の THF 溶液 (100 ml) に 0℃ で滴下し、2 時間室温で攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残さに水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、1N 塩酸で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、2-(トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン
- 10 43.5 g を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.00-2.93 (2H, m), 3.92-3.80 (2H, m), 4.77 (2H, m), 7.28-7.13 (4H, m).

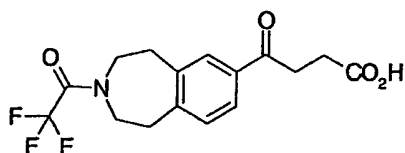
- 2) 上記 1) で得た 2-(トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (10 g, 43.6 mmol) と無水コハク酸 (4.8 g, 48 mmol) のジクロロエタン混合物に、室温で塩化アルミニウム (26 g, 200 mmol) を少量ずつ加え、45℃ で 1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、表題化合物 7.5 g を無色粉末として得た。
- 15

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.58 (2H, m), 3.00 (2H, m), 3.23 (2H, m), 3.83 (2H, m), 4.84 (2H, m), 7.38 (1H, m), 7.84 (1H, m), 7.93 (1H, m), 12.17 (1H, s).

参考例 16

4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸

25



WO 01/87834

PCT/JP01/04015

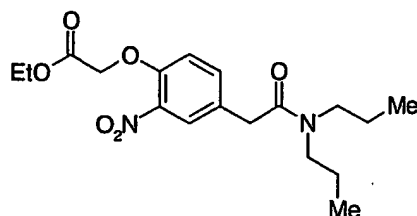
117

2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピンを用いて、参考例15と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.81 (2H, t, J=6.4Hz), 2.90-3.15 (4H, m), 3.29 (2H, t, J=6.4Hz), 3.65-3.85 (4H, m), 7.20-7.33 (1H, m), 7.75-7.85 (2H, m),
5 ca. 10 (1H, br).

参考例17

N,N-ジプロピル-(4-エトキシカルボニルメトキシ-3-ニトロフェニル)アセト
アミド



10 1) (4-ヒドロキシフェニル)酢酸 (50.4 g, 330 mmol)の酢酸溶液 (230 ml)に、氷冷下に硝酸 (24.5 ml, 398 mmol)の酢酸溶液 (20 ml)を、反応液の温度が10℃を越えないようにゆっくり滴下した。反応液を2時間攪拌後、水 (1 L)を滴下し、析出した結晶をろ取した。得られた結晶を水洗後、乾燥し、
15 (4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)酢酸 (49 g)を mp 144-146℃の結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.76 (2H, s), 7.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.2 Hz).

2) 上記1) で得た(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)酢酸 (25 g, 127 mmol)の THF 溶液 (100 ml)に塩化チオニル (50 ml, 680 mmol)を室温で滴下
20 し、2時間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をクロロホルム (250 ml)に溶解し、ジプロピルアミン (35 ml, 255 mmol)のクロロホルム溶液 (300 ml)に、氷冷下1時間かけて滴下した。滴下後、反応液を水および飽和重曹水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、N,N-ジプロピル-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)アセトアミド (26.5 g)を mp 55-57℃の結晶として得た。
25

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.8-1.0 (6H, m), 1.4-1.7 (4H, m), 3.2-3.4 (4H, m), 3.67

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

118

(2H, s), 7.12 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

3) 上記2) で得た N,N-ジプロピル-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)アセトアミド (3, 5 g, 17.8 mmol) およびプロモ酢酸エチル (3.0 ml, 26.7 mmol) の DMF 溶液 (40 ml) に、炭酸カリウム (7.4 g, 53 mmol) を加えた。反応液を室温で終夜攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、表題化合物 (4.9 g, 75 %) を mp 79-80°C の結晶として得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.8-1.0 (6H, m), 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.4-1.7 (4H, m), 3.1-3.4 (4H, m), 3.68 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.76 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

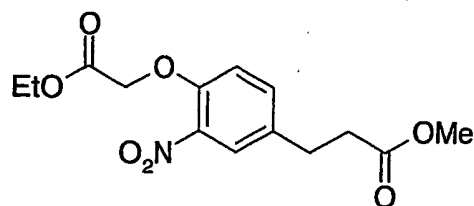
元素分析値 C₁₈H₂₆N₂O₆ として

計算値: C, 59.00; H, 7.15; N, 7.65.

15 実験値: C, 58.92; H, 7.15; N, 7.85.

参考例 18

3-(4-エトキシカルボニルメトキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸メチル



1) 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸を用いて、参考例 17 の 1) と同様の操作を行うことにより、3-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.70 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.95 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

25 融点: 80-82 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

2) 上記1) で得た 3-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸 (49

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

119

g, 232 mmol) のメタノール溶液 (500 ml) に塩化チオニル (15 ml) を滴下し、終夜室温で撹拌した。反応液を濃縮後、水 (500 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和重曹水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮して、3-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸メチル (47 g) を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.64 (2H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$), 2.95 (2H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$), 3.68 (3H, s), 7.10 (1H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J = 2.2\text{ Hz}$).

融点: 60-62°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

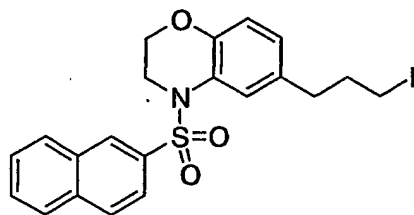
- 10 3) 上記 2) で得た 3-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸メチルを用いて、参考例 17 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 2.64 (2H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$), 2.95 (2H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$), 3.67 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$), 4.75 (2H, s), 6.93 (1H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2\text{ Hz}$), 7.72 (1H, d, $J = 2.2\text{ Hz}$).

融点: 70-72°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

参考例 19

- 20 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨードプロピル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン



- 1) 参考例 18 で得た 3-(4-エトキシカルボニルメトキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸メチルを用いて、実施例 133 と同様の操作を行うことにより、3-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-3-オキシ-6-イル)プロピオン酸メチルを粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.60 (2H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$), 2.88 (2H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$),

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

120

3.68 (3H, s), 4.59 (2H, s), 6.7-7.0 (3H, m).

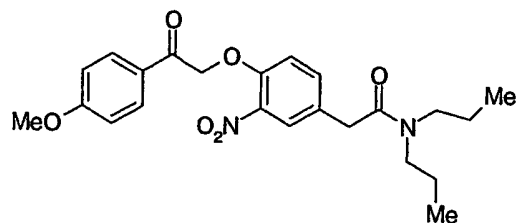
融点: 131-132℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

- 2) 上記1) で得た 3-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-3-オキ
 ソ-6-イル)プロピオン酸メチル (24 g, 102 mmol) の THF (400 ml) 溶液に、1
 5 規定のボラン/THF 溶液 (150 ml, 150 mmol) を氷冷下加えた。反応液を室温
 で終夜攪拌後、6 規定塩酸 (50 ml, 300 mmol) を加え 2 時間攪拌後、6 規定水
 酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および
 飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残渣のアセトニ
 トリル溶液 (300 ml) にトリエチルアミン (25g, 250 mmol) を加えた後、2-ナ
 10 フタレンスルホニルクロリド (56 g, 250 mmol) のアセトニトリル溶液 (100
 ml) を氷冷下加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に水を加え、
 酢酸エチルで抽出した。抽出液は水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネ
 シウムで乾燥、濃縮した。残渣のアセトン溶液 (500 ml) にヨウ化ナトリウム
 (37.5 g, 250 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、水 (500 ml)
 15 を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、水および飽和食塩水で洗浄後、
 硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮して、表題化合物 (22 g) を粉末として得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.0-2.2 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.18 (2H,
 t, J = 7.2 Hz), 3.72 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.93 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.70
 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.5-7.8 (4H, m),
 20 7.8-8.0 (3H, m), 8.30 (1H, s).

融点: 87-88 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

参考例 20

N,N-ジプロピル-[4-(4-メトキシフェニル)カルボニルメトキシ-3-ニトロフ
 エニル]アセトアミド



25

参考例 17 の 2) で得た N,N-ジプロピル-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

121

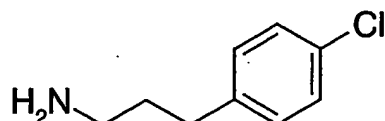
ル)アセトアミドを用いて、参考例 17 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.8-1.0 (6H, m), 1.4-1.7 (4H, m), 3.1-3.4 (4H, m), 3.65 (2H, s), 3.89 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.9-7.1 (3H, m), 7.40 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.00 (2H, d, J = 9.0 Hz).

融点: 95-97 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

参考例 21

3-(4-クロロフェニル)プロピルアミン



- 10 1) 3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸 (5.00 g, 27.0 mmol) と塩化チオニル (3 ml) の混合物を 2 時間還流した後、過剰の塩化チオニルを減圧留去した。得られた残査をテトラヒドロフラン (200 ml) に溶解し、 LiAlH_4 のテトラヒドロフラン懸濁液に 0 °C でゆっくりと滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水、1N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、不溶物をろ去した後、ろ液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、3-(4-クロロフェニル)プロピルアルコール 4.6 g を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86 (2H, tt, J = 7.4, 7.4 Hz), 2.68 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.67 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.4 Hz).

- 20 2) 上記 1) で得た 3-(4-クロロフェニル)プロピルアルコール (4.6 g, 27 mmol) とトリエチルアミン (3.78 ml, 27.1 mmol) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液にメシルクロリド (2.10 ml, 27.1 mmol) を 0 °C で加え、室温で 30 分攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去した後、反応混合物とフタルイミドカリウム (5.02 g, 27.1 mmol) をジメチルホルムアミドに溶解し、80 °C で 10 時間加熱攪拌した。得られる溶液に 8N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して、

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

122

2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン
7.47 g を固体として得た。

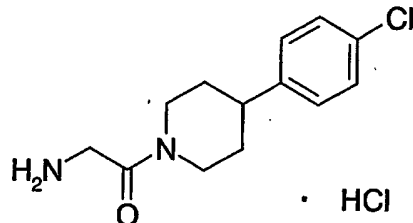
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00 (2H, tt, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 2.69 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.73 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.10–7.82 (4H, m), 7.69–7.89 (4H, m).

- 5 3) 上記2) で得た 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (7.47 g, 24.8 mmol) とヒドラジーン水和物 (2.4 ml, 49.7 mmol) のエタノール溶液を 10 時間加熱還流した。溶媒を留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、表題化合物 3.66 g を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80 (2H, tt, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 2.63 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.76 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.08 (2H, s), 7.08–7.29 (4H, m).

参考例 2 2

2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルアミン 塩酸塩



15

- 1) シアノリン酸ジエチル (1.29 ml) を 4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジン 塩酸塩 (1.80 g)、N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン (1.49 g)、トリエチルアミン (2.38 ml) の DMF (80 ml) 溶液に加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌後、水で希釈し、エーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製して、tert-ブチル-2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメート (2.48 g) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.50–1.70 (2H, m), 1.80–2.00 (2H, m), 2.60–2.90 (2H, m), 3.00–3.20 (1H, m), 3.75–3.90 (1H, m), 3.99 (2H, m), 4.70–4.80 (1H, m), 5.56 (1H, m), 7.11 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.29 (2H, d,

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

123

$J=8.4\text{Hz}$).

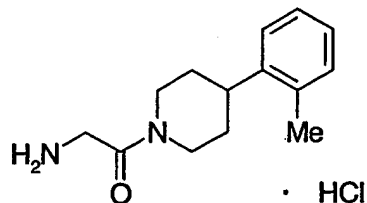
2) 上記1) で得られた *tert*-ブチル-2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメート (2.48 g) を4規定塩化水素酢酸エチル溶液 (50 ml) に溶解し、室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して表題化合物 (2.16 g) を得た。

MS(ESI) ($M+H$): 253.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-2.00 (4H, m), 2.65-3.00 (2H, m), 3.05-3.20 (1H, m), 3.75-4.00 (3H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 7.27 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.37 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.25 (2H, m).

10 参考例 2 3

2-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルアミン 塩酸塩



1) 4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジン 塩酸塩を用いて、参考例 2 2 の1) と同様の操作を行うことにより、*tert*-ブチル-2-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.55-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.60-2.80 (1H, m), 2.90-3.20 (2H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 4.01 (2H, m), 4.70-4.85 (1H, m), 5.58 (1H, m), 7.00-7.20 (4H, m).

2) 上記1) で得た *tert*-ブチル-2-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートを用いて、参考例 2 2 の2) と同様の操作を行うことにより表題化合物を得た。

MS(ESI) ($M+H$): 233.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-2.00 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.70-2.91 (1H, m), 2.95-3.30 (2H, m), 3.75-4.00 (3H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 7.10-7.30 (4H, m), 8.25 (2H, m).

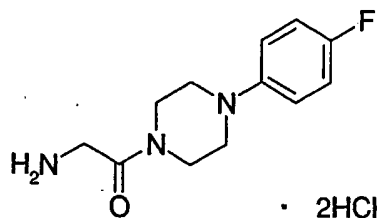
25 参考例 2 4

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

124

2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルアミン 2塩
酸塩



- 1) 1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンをを用いて、参考例22の1)と同様の操作を行うことにより、tert-ブチル-2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルカルバメートを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 3.05-3.15 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=5.1Hz), 3.79 (2H, t, J=5.1Hz), 4.01 (2H, d, J=4.5Hz), 5.52 (1H, m), 6.85-7.05 (4H, m).

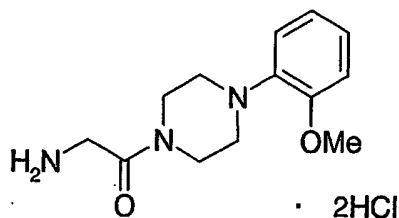
- 2) 上記1) で得た tert-ブチル-2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルカルバメートを用いて、参考例22の2)と同様の操作を行うことにより表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+H): 238.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.25-3.60 (4H, m), 3.70-4.00 (6H, m), 7.15-7.30 (3H, m), 7.30-7.50 (1H, m).

参考例25

2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルアミン 2塩
酸塩



- 1) 1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンをを用いて、参考例22の1)と同様の操作を行うことにより、tert-ブチル-2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルカルバメートを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 3.00-3.07 (4H, m), 3.56 (2H, t, J=5.4Hz),

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

125

3.82 (2H, t, J=5.4Hz), 3.88 (3H, s), 4.01 (2H, d, J=4.5Hz), 5.56 (1H, m), 6.85-7.05 (4H, m).

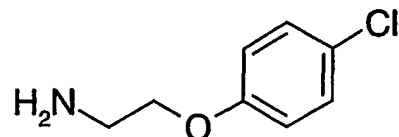
- 2) 上記1) で得た tert-ブチル-2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルカルバメートを用いて、参考例 2 2 の 2) と同様の操作を行うことにより表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+H): 250.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.20-3.50 (4H, m), 3.75-4.10 (6H, m), 3.87 (3H, s), 7.01 (1H, t, J=8.0Hz), 7.15 (1H, d, J=8.0Hz), 7.27 (1H, t, J=8.0Hz), 7.49 (1H, d, J=8.0Hz).

10 参考例 2 6

2-(4-クロロフェノキシ)エチルアミン



- 1) 4-クロロフェノール (2 g, 15.6 mmol) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% in oil, 640 mg, 16 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した後、N-(2-ブロモエチル)フタルイミド (4 g, 15.6 mmol) を加え、50℃で 2 時間加熱攪拌した。溶媒を減圧下に留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して 2-[3-(4-クロロフェノキシ)エチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン 1.00 g を粉末として得た。

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.10 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.18 (2H, t, J = 5.7 Hz), 7.10-7.82 (4H, m), 7.69-7.89 (4H, m).

2) 上記 1) で得た 2-[3-(4-クロロフェノキシ)エチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いて、参考例 2 1 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.10 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.40 (2H, s), 3.98 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.82 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.24 (2H, d, J = 9.2 Hz).

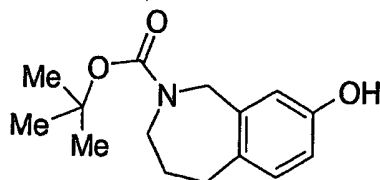
参考例 2 7

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

126

tert-ブチル 8-ヒドロキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボキシレート

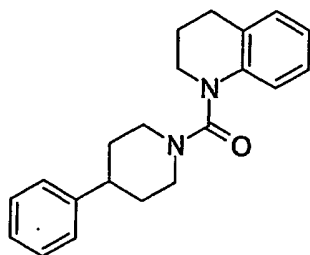


2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-オール 臭化水素酸塩

- 5 (12.0g, 49.2mmol) のクロロホルム (40ml) と水 (40ml) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム (40ml) と二炭酸 t-ブチルを 0℃で加え、室温で 16 時間攪拌した。得られる混合液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残査を酢酸エチル-イソプロピルエーテルより粉末として、表題化合物 (7.99g) を得た。
- 10 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (9H, s), 1.73 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.30-4.36 (2H, m), 6.61-6.70 (2H, m), 6.98 (1H, m).

参考例 2 8

1-[(4-フェニル-1-ピペリジニル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン



15

- 1) 1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (1ml, 7.97mmol) を THF (20ml) に溶解し、ピリジン (1.58ml, 15.93mmol) を加え、氷冷した。反応液にクロロギ酸 p-ニトロフェニル (1.61g, 7.97mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した後、水、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウム
- 20 で乾燥後、減圧下に濃縮して、4-ニトロフェニル 3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート 2.57g を淡黄色液体として得た。

2) 上記 1) で得た 4-ニトロフェニル 3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

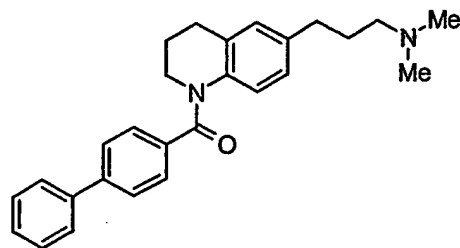
127

ルボキシレートを DMSO (10ml) に溶解し、4-フェニルピペリジン 塩酸塩 (1.58g, 7.97mmol)、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.09ml, 8.36mmol) を加え、室温で 22.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 60ml を加え、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、淡黄色液体として表題化合物 2.10g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.65 (1H, m), 2.78 (2H, dd, J=6.6 and 6.9Hz), 2.85 (2H, m), 3.62 (2H, t, J=6.1Hz), 3.95 (2H, m), 6.90 (1H, m), 7.04-7.32 (8H, m).

実施例 1

3-[1-([1,1'-ビフェニル]-4-イルカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-N,N-ジメチル-1-プロパンアミン



参考例 4 で得た N,N-ジメチル-3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル)-1-プロパンアミン 2 塩酸塩 (400mg, 1.37mmol) とトリエチルアミン (669ml, 4.81mmol) のジメチルホルムアミド溶液に塩化ビフェニルカルボニル (327mg, 1.51mmol) を氷冷下で加えた後、室温で 3 日間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) により精製して、ヘキサンから結晶化することにより表題化合物 (113mg) を mp. 100-101℃ の無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.73 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.20 (6H, s), 2.26 (2H, m),

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

128

2.54 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.92 (2H, t-like), 6.72 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.35-7.60 (9H, m).

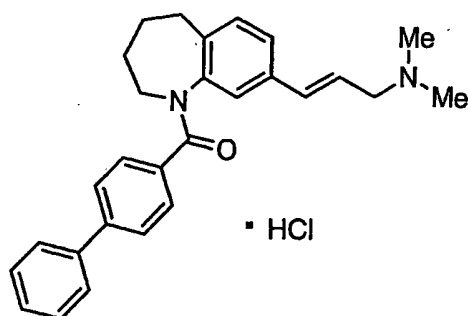
元素分析値 $C_{27}H_{30}N_2O$ として

計算値 : C, 81.37; H, 7.59; N, 7.03.

5 実験値 : C, 81.26; H, 7.46; N, 7.05.

実施例 2

(E)-3-[1-([1,1'-ビフェニル]-4-イルカルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン 塩酸塩



- 10 参考例 10 で得た (E)-N,N-ジメチル-3-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-2-プロペン-1-アミン (300mg, 1.30mmol)、水酸化ナトリウム (130mg, 3.26mmol) と硫酸水素テトラブチルアンモニウム (4.4mg, 13.0mmol) のテトラヒドロフラン溶液に塩化ビフェニルカルボニル (423mg, 1.95mmol) を氷冷下で加えた後、室温で5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) により精製した。得られた油状物に4
- 15 規定塩化水素-酢酸エチルを加え、生成した結晶をジエチルエーテルで洗浄することにより表題化合物 (124mg) を mp. 112-113℃の無色粉末として得た。
- 20 1H NMR ($CDCl_3$, フリー塩基) δ 1.53 (1H, m), 1.96 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.77-3.07 (6H, m), 5.04 (1H, m), 5.93 (1H, dt, $J = 6.6, 15.8$ Hz), 6.20 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.68 (1H, s), 7.02-7.51 (11H, m).

元素分析値 $C_{28}H_{30}N_2O \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$ として

計算値 : C, 70.94; H, 7.23; N, 5.91.

WO 01/87834

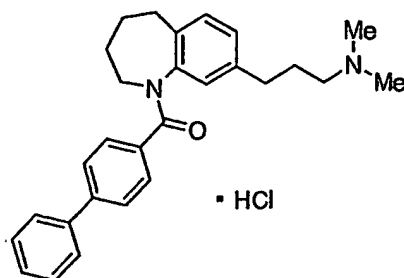
PCT/JP01/04015

129

実験値 : C, 71.40; H, 7.31; N, 6.11.

実施例 3

3-[1-([1,1'-ビフェニル]-4-イルカルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル]-N,N-ジメチル-1-プロパンアミン 塩酸塩



5

実施例 2 で得た (E)-3-[1-([1,1'-ビフェニル]-4-イルカルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン (238mg, 0.580mmol) のテトラヒドロフラン溶液にパラジウム-炭素 (200mg) を加え、水素雰囲気下で 1.5 日間攪拌した。触媒を濾過した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) により精製した。得られた油状物に 4 規定塩化水素-酢酸エチルを加え、生成した結晶をジエチルエーテルで洗浄することにより表題化合物 (97.9mg) を mp. 84-86℃ の無色粉末として得た。

15 ¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.35-1.52 (3H, m), 1.93-2.00 (10H, m), 2.33 (2H, m), 2.79-3.02 (4H, m), 5.04 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.89 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.22-7.52 (9H, m).

元素分析値 C₂₈H₃₂N₂O · HCl · H₂O として

計算値 : C, 72.01; H, 7.55; N, 6.00.

20 実験値 : C, 71.88; H, 7.56; N, 5.99.

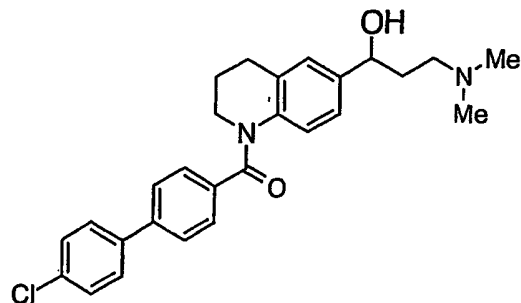
実施例 4

3-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-1-プロパンアミン

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

130

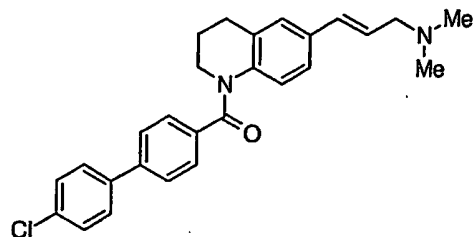


- 参考例 6 で得た (E)-1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボ
 ニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペ
 ン-1-オン (0.3 g) のメタノール (30 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム
 5 (0.6 g) を加え、3 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を水
 -酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水
 硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアルミ
 ナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、表
 題化合物 (0.1 g) を非晶状粉末として得た。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.72-1.80 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.28 (6H, s),
 2.40-2.50 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.87 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.04 (2H,
 d, $J = 6.6$ Hz), 4.83 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.70-6.75 (1H, m), 6.87 (1H,
 d, $J = 8.4$ Hz), 7.22 (1H, s), 7.37-7.52 (8H, m).

実施例 5

- 15 (E)-3-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テ
 トラヒドロ-6-キノリニル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン



- 実施例 4 で得た 3-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボ
 ニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-1-
 20 プロパンアミン (0.1 g) の酢酸 (1 mL) 溶液に濃硫酸 (4 滴) を加え、50-55℃
 で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、2 規定水酸化ナトリウム水溶

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

131

液を加えアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル）により精製して、ジエチルエーテルから結晶化して表題化合物（75 mg）を mp 162-164℃の無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.02-2.13 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.85 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.04 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.93 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.16 (1H, dt, $J = 6.4, 15.9$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.37-7.53 (8H, m).

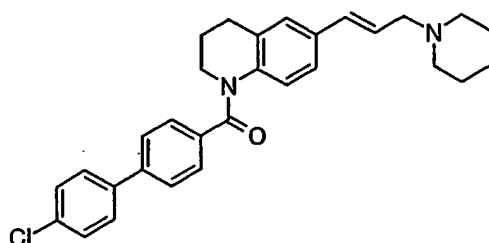
10 元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}$ として

計算値：C, 75.25; H, 6.31; N, 6.50.

実験値：C, 74.90; H, 6.52; N, 6.35.

実施例 6

1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-6-[(E)-3-ピペリジノ-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン



参考例 11 で得た (E)-1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-ピペリジノ-2-プロペン-1-オンを用いて、実施例 4 および実施例 5 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を mp 141-143℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.42-1.65 (6H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.35-2.48 (4H, m), 2.84 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.08 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.92 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.20 (1H, dt, $J = 6.7, 15.6$ Hz), 6.38 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.38-7.52 (8H, m).

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

132

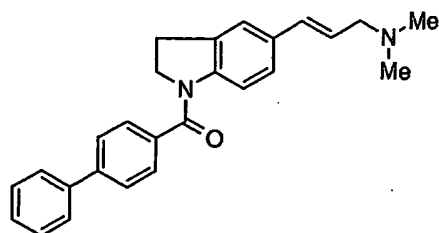
元素分析値 $C_{30}H_{31}ClN_2O$ として

計算値 : C, 76.50; H, 6.63; N, 5.95.

実験値 : C, 76.40; H, 6.64; N, 5.65.

実施例 7

- 5 (E)-3-[1-[(1,1'-ビフェニル)-4-イル)カルボニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン



- 10 参考例 13 で得た (E)-3-[2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 174-176℃の無色結晶として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.27 (6H, s), 3.06 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.13 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 4.15 (2H, br), 6.11-6.23 (1H, m), 6.46 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.06-7.28 (2H, m), 7.36-7.51 (3H, m), 7.61-7.70 (7H, m).

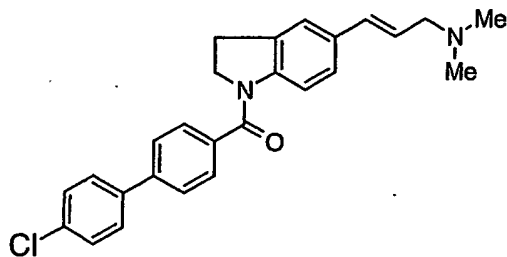
元素分析値 $C_{26}H_{26}N_2O$ として

- 15 計算値 : C, 81.64; H, 6.85; N, 7.32.

実験値 : C, 81.31; H, 6.84; N, 7.29.

実施例 8

- (E)-3-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン



20

- 参考例 13 で得た (E)-3-[2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことによ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

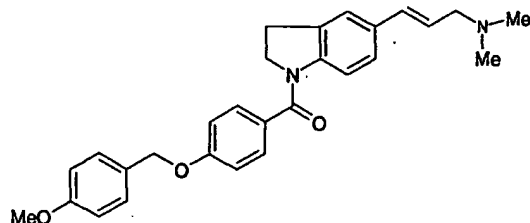
133

り、表題化合物を mp 208-211℃の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.27 (6H, s), 3.06 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.12 (2H, t, J = 8.2 Hz), 4.14 (2H, br), 6.12-6.23 (1H, m), 6.46 (1H, d, J = 15.3 Hz), 7.06-7.28 (2H, m), 7.44 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.56 (2H, d, J = 6.6 Hz),
5 7.63 (5H, s).

実施例 9

(E)-3-[1-[4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ベンゾイル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン



10 参考例 13 で得た (E)-3-[2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 164-166℃の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.27 (6H, s), 3.04-3.12 (4H, m), 3.83 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 8.2 Hz), 5.04 (2H, s), 6.10-6.21 (1H, m), 6.45 (1H, d, J = 15.9
15 Hz), 6.90-7.30 (7H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.4 Hz).

元素分析値 C₂₈H₃₀N₂O₃ として

計算値 : C, 75.99; H, 6.83; N, 6.33.

実験値 : C, 75.77; H, 6.86; N, 6.21.

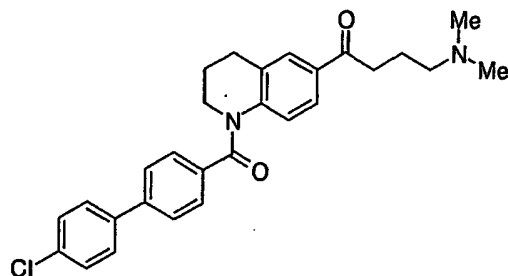
20 実施例 10

1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-4-(ジメチルアミノ)-1-ブタノン

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

134

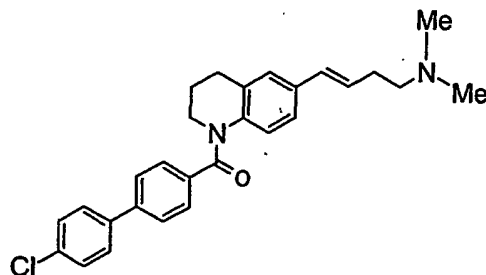


参考例 14 で得た 1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル)-4-(ジメチルアミノ)-1-ブタノンを用いて、参考例 5 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.84-1.96 (2H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.33 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.90-3.20 (4H, m), 3.95 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.38-7.62 (9H, m), 7.82 (1H, s).

実施例 11

- (E)-4-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テ
10 トラヒドロ-6-キノリニル]-N,N-ジメチル-3-ブテン-1-アミン



- 実施例 10 で得た 1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-4-(ジメチルアミノ)-1-ブタノン
を用いて、実施例 4 および実施例 5 と同様の操作を順次行うことにより、表
15 題化合物を mp 142-144℃の無色結晶として得た。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.01-2.11 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.28-2.43 (4H, m), 2.84 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.92 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.06-6.18 (1H, m), 6.32 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.63 (1H, brd, $J = 8.1$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.37-7.52 (8H, m).

20 実施例 12

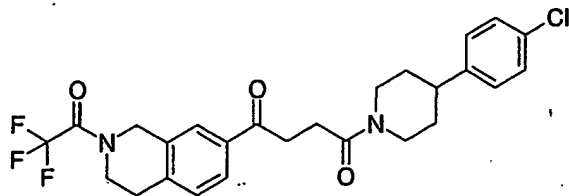
4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[2-(トリフルオロ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

135

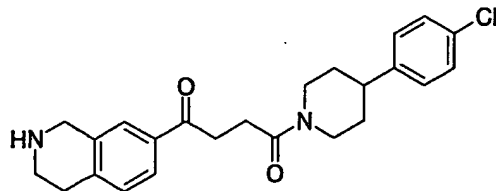
アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル]-1-ブタノン



- 参考例 15 で得た 4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル]ブタン酸 (1.0 g, 3.04 mmol)、4-クロロフェニルピペリジン 塩酸塩 (708 mg, 3.05 mmol) とトリエチルアミン (0.85 ml, 6.1 mmol) のジメチルホルムアミド (8 ml) 溶液を室温で 20 分攪拌した後、0℃に冷却した。シアノりん酸ジエチル (0.463 ml, 3.05 mmol) を反応混合物に加え、0℃で 30 分攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) で精製して、表題化合物 1.1 g を無色結晶として得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.57 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.68 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.00 (2H, m), 3.13 (1H, m), 3.33 (2H, m), 3.88 (2H, m), 4.13 (1H, m), 4.74 (1H, m), 4.81 (2H, m), 7.31-7.12 (5H, m), 7.93-7.79 (2H, m).
融点: 142 °C (dec.) (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)
- 実施例 13

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-1-ブタノン



- 実施例 12 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[2-(トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル]-1-ブタノン (1.1 g, 2.17 mmol) と炭酸カリウム (900 mg, 6.5 mmol) の水 (10 ml) - メタノール (40 ml) 混合溶液を、室温で 2 時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

136

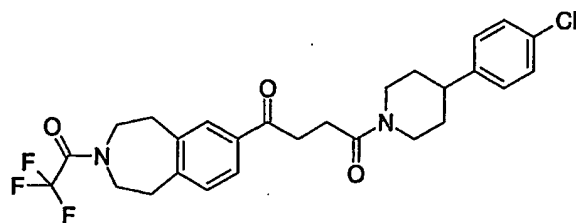
した。溶媒を減圧下留去して、表題化合物 810 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.91–2.61 (6H, m), 3.19 (2H, m), 3.33 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.70 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.10 (2H, s), 4.14 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.75 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 7.28–7.12 (5H, m), 7.70 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

融点: 121–122 °C (結晶化溶媒: エタノール–ジイソプロピルエーテル)

実施例 1 4

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノン



参考例 1 6 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例 1 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45–2.00 (4H, m), 2.55–2.90 (4H, m), 2.97–3.28 (5H, m), 3.34 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.64–3.84 (4H, m), 4.04–4.21 (1H, m), 4.68–4.84 (1H, m), 7.14 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20–7.34 (3H, m), 7.80–7.90 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値: C, 62.25; H, 5.42; N, 5.38.

実験値: C, 62.23; H, 5.44; N, 5.29.

融点: 131–132 °C (結晶化溶媒: イソプロパノール–ジイソプロピルエーテル)

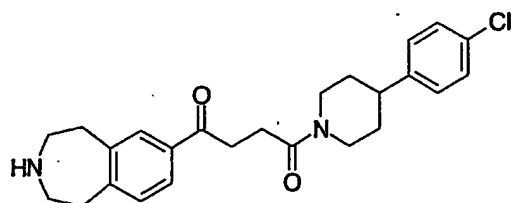
実施例 1 5

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

137



実施例 1 4 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-
1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン
-7-イル]-1-ブタノンを用いて、実施例 1 3 と同様の操作を行うことにより、
5 表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47-2.00 (4H, m), 2.57-2.88 (5H, m), 2.98 (8H, br),
3.07-3.27 (1H, m), 3.50 (2H, t, J=6.6Hz), 4.05-4.21 (1H, m), 4.72-4.84
(1H, m), 7.10-7.34 (5H, m), 7.74-7.83 (2H, m).

元素分析値 C₂₅H₂₉ClN₂O₂として

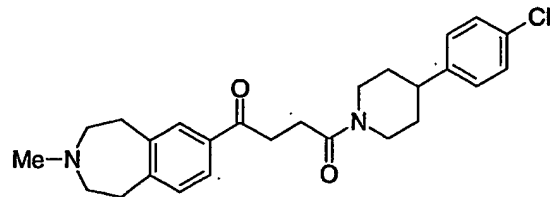
10 計算値 : C, 70.66; H, 6.88; N, 6.59.

実験値 : C, 70.22; H, 7.13; N, 6.51.

融点 : 148-149 °C (結晶化溶媒 : エタノール)

実施例 1 6

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(3-メチル-
15 2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン



実施例 1 5 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-
1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン (0.3g,
0.70mmol)、ホルムアルデヒド (0.086ml, 1.06 mmol) およびギ酸 (0.9ml) の
20 混合物を 100°C で 4 時間加熱した後、水に注ぎ、8 規定水酸化ナトリウム水溶
液を加えアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、次いで飽和
食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した
後、アルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : 酢酸エチル-メタノー
ル = 10 : 1) で精製して、表題化合物 0.15g を無色粉末として得た。

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

138

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47–2.00 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.47–2.88 (8H, m), 2.95–3.06 (4H, m), 3.08–3.28 (1H, m), 3.35 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.07–4.21 (1H, m), 4.71–4.86 (1H, m), 7.08–7.34 (5H, m), 7.75–7.85 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_2$ として

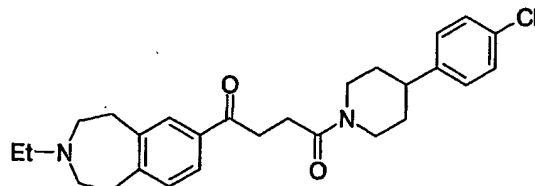
5 計算値: C, 71.14; H, 7.12; N, 6.38.

実験値: C, 70.92; H, 7.35; N, 6.41.

融点: 143–145 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル–ジエチルエーテル)

実施例 17

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-エチル-2,3,4,5-テトラヒ
10 ドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタノン



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-
1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン (200
mg, 0.47 mmol), ヨードエタン (0.0376 ml, 0.47 mmol) と炭酸カリウム
15 (138 mg, 1.0 mmol) のアセトニトリル (5 ml) 溶液を、室温で12時間攪拌
した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、
無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、アルミナシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) で精製して、表題化
合物 101 mg を無色粉末として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 1.62 (2H, m), 1.94 (2H, m),
2.72–2.52 (8H, m), 2.79 (2H, t, $J = 6.4\text{ Hz}$), 2.97 (4H, m), 3.23 (1H, m),
3.35 (2H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$), 4.13 (1H, d, $J = 15.6\text{ Hz}$), 4.76 (1H, d, $J =$
12 Hz), 7.35–7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 156–157 °C (結晶化溶媒: エタノール–ジイソプロピルエーテル)

25 実施例 18

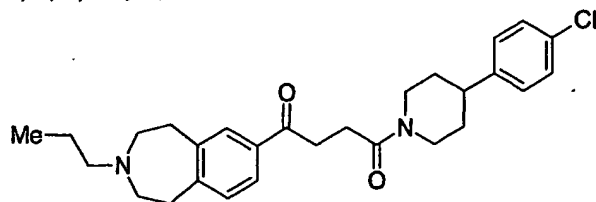
4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(3-プロピル-

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

139

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン



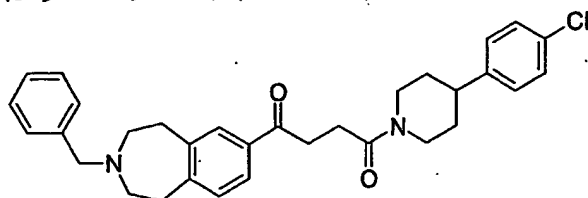
実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-
1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用い
て、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末とし
て得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.62 (4H, m), 1.89 (2H, m),
2.45 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.72-2.66 (6H, m), 2.79 (2H, t, $J = 6.4$ Hz),
2.97 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.13 (1H, d, $J =$
15.6 Hz), 4.76 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7.35-7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 151-152 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 19

1-(3-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-
(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブタノン



15

実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-
1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用い
て、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末とし
て得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.72-2.65 (6H, m), 2.85
(2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.97 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.34 (2H, t, $J = 6.6$
Hz), 3.64 (2H, s), 4.13 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 12$ Hz),
7.35-7.11 (10H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 133-134 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

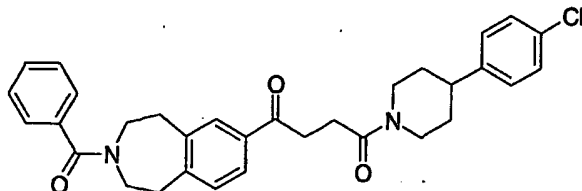
WO 01/87834

PCT/JP01/04015

140

実施例 20

1-(3-ベンゾイル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブタノン



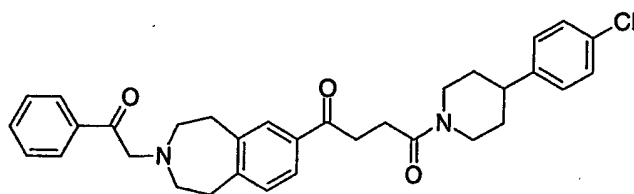
- 5 実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64 (2H, m), 1.89 (2H, m), 3.17-2.59 (9H, m), 3.34
10 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.53 (2H, m), 3.87 (2H, m), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.35-7.11 (10H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 158-160 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 21

- 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブ
15 タノン



- 実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用い
20 て、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.86-2.58 (8H, m), 3.03 (4H, m), 3.17 (1H, m), 3.35 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.96 (2H, s), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.31-7.11 (5H, m), 7.55-7.43

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

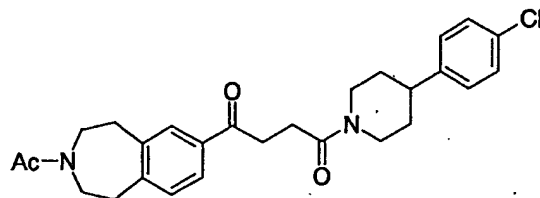
141

(3H, m), 7.79 (2H, m), 8.05 (2H, m).

融点: 108-109 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 2 2

1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-
5 (4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブタノン



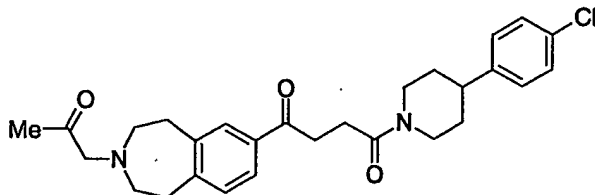
実施例 1 5 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-
1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用い
て、実施例 1 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末とし
て得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.66 (3H, s), 2.58 (4H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.11 (4H, m), 3.17 (1H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.76-3.58 (4H, m), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.73 (1H, d, J = 12 Hz), 7.31-7.11 (5H, m), 7.81 (2H, m).

15 融点: 110-112 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 2 3

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(2-オキソプロ
ピル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノン



20 実施例 1 5 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-
1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用い
て、実施例 1 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末とし
て得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.67 (4H, m),

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

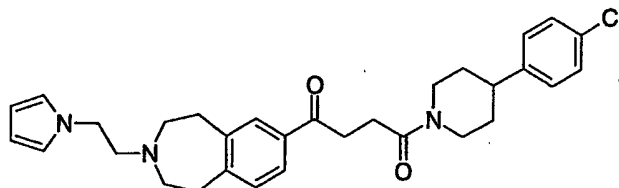
142

m), 2.87 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.00 (4H, m), 3.17 (1H, m), 3.78-3.32 (4H, m), 4.13 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.73 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7.31-7.11 (5H, m), 7.81 (2H, m).

融点: 119-120 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

5 実施例 2 4

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-[2-(1H-ピロール-1-イル)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノン



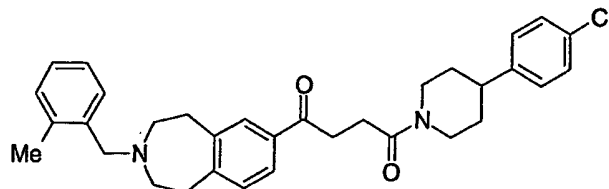
- 10 実施例 1 5 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 1 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.95-2.59 (14H, m), 3.17 (1H, m), 3.34 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.18-4.00 (3H, m), 4.75 (1H, m), 6.15 (2H, m), 6.70 (2H, m), 7.31-7.11 (5H, m), 7.81 (2H, m).

融点: 96-97 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 2 5

- 20 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-[3-(2-メチルベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-4-オキソ-1-ブタノン



実施例 1 5 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 1 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末とし

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

143

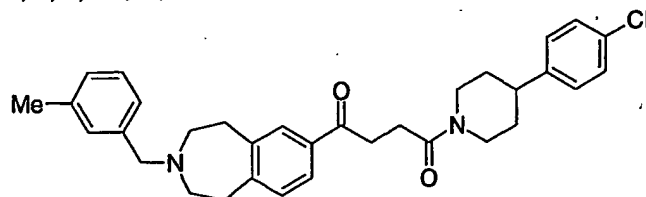
て得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.72-2.65 (6H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.94 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.54 (2H, s), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.35-7.11 (9H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 108-109 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 26

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-[3-(3-メチルベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-4-オキソ-1-ブタノン



10

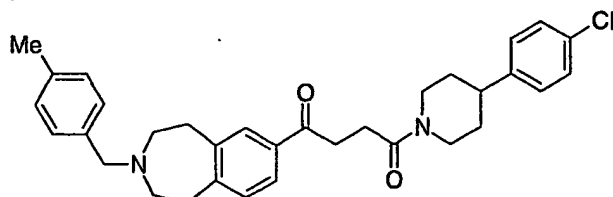
実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.72-2.65 (6H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.94 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.60 (2H, s), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.35-7.11 (9H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 127-128 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

20 実施例 27

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-[3-(4-メチルベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-4-オキソブタン-1-オン



WO 01/87834

PCT/JP01/04015

144

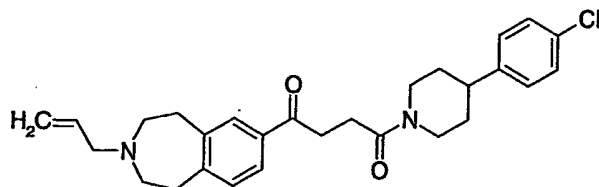
実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.63 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.64 (6H, m), 2.78 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.95 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.34 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.60 (2H, s), 4.13 (1H, m), 4.76 (1H, m), 7.35-7.11 (9H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 137-138 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

10 実施例 28

1-(3-アリル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソブタン-1-オン



- 15 実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.63 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.65 (7H, m), 2.78 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.97 (4H, m), 3.23 (2H, m), 3.35 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.13 (1H, m), 4.76 (1H, m), 5.23-5.15 (2H, m), 5.90 (1H, m), 7.31-7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

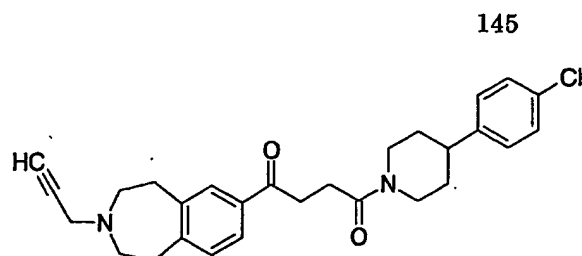
融点: 136-137 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 29

- 25 4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2-プロピニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン

WO 01/87834

PCT/JP01/04015



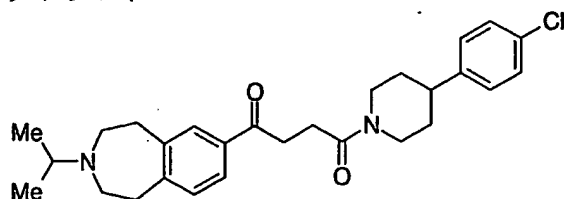
実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-
1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用い
て、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末とし
て得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.63 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.21 (1H, s), 3.43-2.58
(15H, m), 4.13 (2H, m), 4.76 (1H, m), 5.07 (1H, m), 5.84 (1H, m), 7.31-7.11
(5H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 132-134 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

10 実施例 30

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(3-イソプロピル-2,3,4,5-
テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソブタン-1-オン



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-
1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用い
て、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末とし
て得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.62 (4H, m), 1.89 (2H, m),
2.64 (7H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.95 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.35
(2H, t, J = 6.6 Hz), 4.13 (1H, m), 4.76 (1H, m), 7.35-7.11 (5H, m), 7.79
(2H, m).

融点: 139-140 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 31

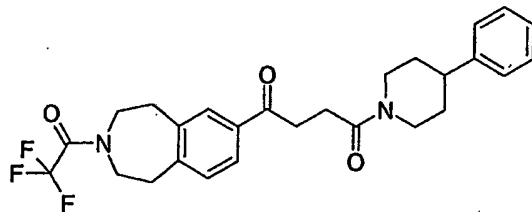
4-オキソ-4-(フェニル-1-ピペリジニル)-1-[3-(トリフルオロアセチル)-

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

146

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノン



- 参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48-1.78 (2H, m), 1.82-2.00 (2H, m), 2.60-2.88 (4H, m), 2.98-3.10 (4H, m), 3.13-3.26 (1H, m), 3.34 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.67-3.83 (4H, m), 4.07-4.18 (1H, m), 4.72-4.82 (1H, m), 7.16-7.37 (6H, m), 7.80-7.90 (2H, m).

- 10 元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ として

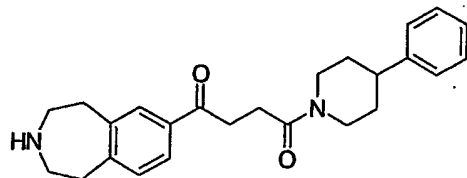
計算値: C, 66.65; H, 6.01; N, 5.76.

実験値: C, 66.45; H, 6.09; N, 5.56.

融点: 132-133 °C (結晶化溶媒: イソプロパノール)

実施例 32

- 15 4-オキソ-4-(フェニル-1-ピペリジニル)-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン



- 実施例 31 で得た 4-オキソ-4-(フェニル-1-ピペリジニル)-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54-2.00 (5H, m), 2.60-2.87 (4H, m), 2.97 (8H, br), 3.12-3.24 (1H, m), 3.35 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.08-4.20 (1H, m), 4.73-4.83

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

147

(1H, m), 7.16-7.37 (6H, m), 7.77-7.82 (2H, m).

元素分析値 $C_{25}H_{30}N_2O_2$ として

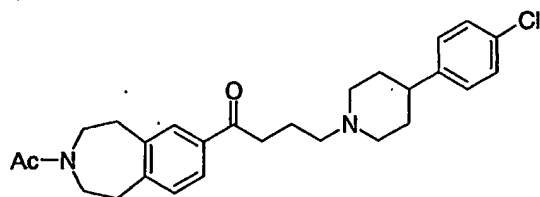
計算値 : C, 76.89; H, 7.74; N, 7.17.

実験値 : C, 76.44; H, 7.68; N, 7.02.

5 融点 : 114 °C (結晶化溶媒 : イソプロパノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 3 3

1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-ブタノン



10 1) 3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (2 g, 10.5 mmol) と 4-クロロブチリルクロリド (1.56 g, 11 mmol) のニトロエタン (5 ml) 混合液に、室温で塩化アルミニウム (2.9 g, 21.7 mmol) を少量ずつ加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、1-(3-
15 アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-クロロ-1-ブタノン (2.9g) を得た。

2) 上記 1) で得た 1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-クロロ-1-ブタノン (0.75 g, 2.55 mmol)、4-クロロフェニルピペリジン (5.1 g, 5.1 mmol) とよう化カリウム (0.05 g) のトルエン
20 混合物 (15ml) を 16 時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール = 1 : 1) で精製し、表題化合物 0.6 g を無色粉末として得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54-2.25 (11H, m), 2.37-2.56 (3H, m), 2.90-3.12 (8H, m), 3.53-3.64 (2H, m), 3.66-3.79 (2H, m), 7.07-7.31 (5H, m), 7.72-7.82

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

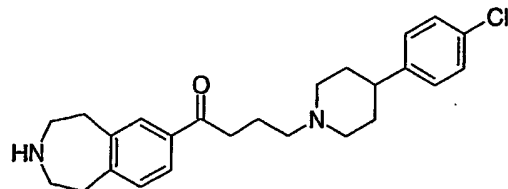
148

(2H, m).

融点: 131-132 °C (結晶化溶媒: イソプロパノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 3 4

- 5 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン



- 10 実施例 3 3 で得られた 1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-ブタノンを用いて、参考例 1 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 1.53-2.13 (9H, m), 2.35-2.55 (3H, m), 2.90-3.10 (12H, m), 7.07-7.30 (5H, m), 7.68-7.80 (2H, m).

元素分析値 C₂₅H₃₁ClN₂O · 2HCl として

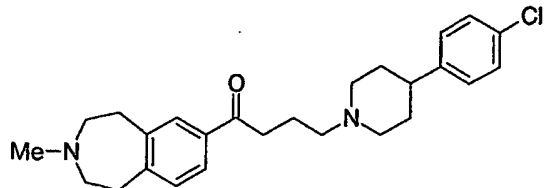
- 15 計算値: C, 62.05; H, 6.87; N, 5.79.

実験値: C, 61.93; H, 6.78; N, 5.48.

融点: 243-247 °C (dec.) (結晶化溶媒: イソプロパノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 3 5

- 20 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン



実施例 3 4 で得られた 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

149

実施例 16 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ : 1.62-2.20 (8H, m), 2.36-2.67 (10H, m), 2.93-3.15 (8H, m), 7.07-7.30 (5H, m), 7.70-7.80 (2H, m).

5 元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

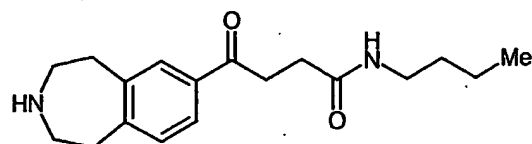
計算値: C, 61.60; H, 7.16; N, 5.53.

実験値: C, 61.73; H, 7.32; N, 5.48.

融点: 248-252 °C (dec.) (結晶化溶媒: イソプロパノール)

実施例 36

10 N-ブチル-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド・トリフルオロ酢酸塩



参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸 (30.2 mg, 0.088 mmol)、
 15 n-ブチルアミン (5.9 mg, 0.08 mol)、カルボジイミド樹脂 (136 mg, 0.12 mmol, 0.88 mmol/g) をジクロロメタン (1 ml) 中、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮後、反応混合物にメタノール (500 μl) と炭酸カリウム (331 mg, 2.4 mmol) の水溶液 (0.5 ml) を加え、室温で 12 時間攪拌した。
 20 溶媒を留去後、分取液体クロマトグラフィー (展開溶媒: 0.1% トリフルオロ酢酸含有水/0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル = 90/10~10/90) で精製して、表題化合物 10.2 mg を無色粉末として得た。

MS (ESI) (M+1): 303

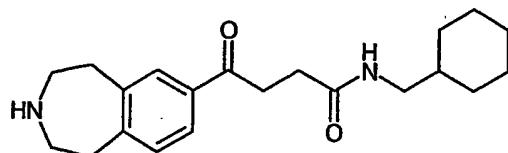
実施例 37

25 N-(シクロヘキシルメチル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド・トリフルオロ酢酸塩

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

150

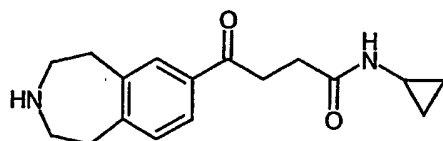


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 343

実施例 3 8

- 5 N-シクロプロピル-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

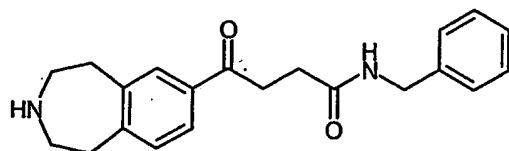


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 287

- 10 実施例 3 9

N-ベンジル-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

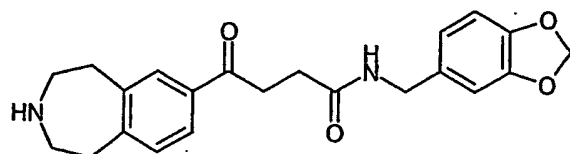


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

- 15 MS (ESI) (M+1): 337

実施例 4 0

N-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩



- 20 実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 381

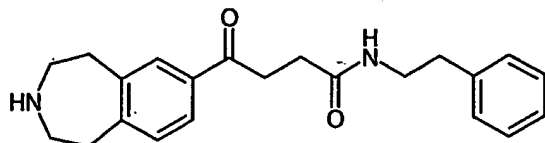
WO 01/87834

PCT/JP01/04015

151

実施例 4 1

4-オキソ-N-(2-フェネチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

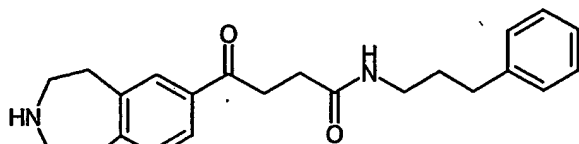


5 実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 351

実施例 4 2

4-オキソ-N-(3-フェニルプロピル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩



10

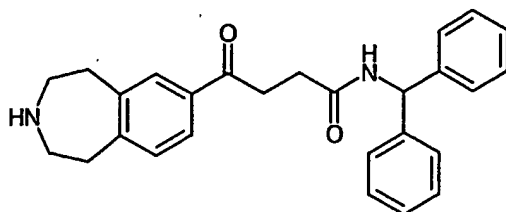
実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 365

実施例 4 3

N-ベンズヒドリル-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

15



実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 413

実施例 4 4

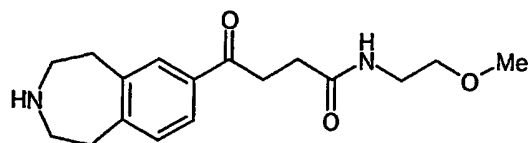
N-(2-メトキシエチル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

20

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

152

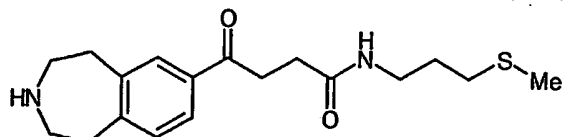


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 305

実施例 4 5

- 5 N-[3-(メチルチオ)プロピル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

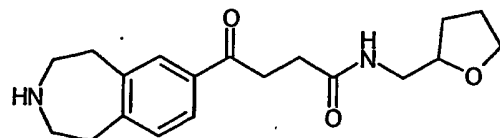


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 335

- 10 実施例 4 6

4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

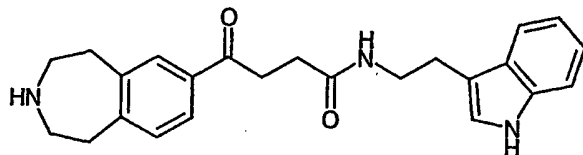


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

- 15 MS (APCI) (M+1): 331

実施例 4 7

N-[2-(1 H-インドール-3-イル)エチル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩



- 20 実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 390

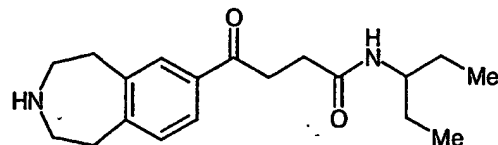
WO 01/87834

PCT/JP01/04015

153

実施例 4 8

N-(1-エチルプロピル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

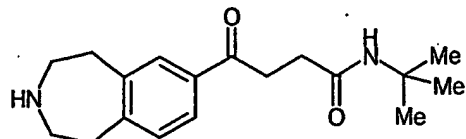


5 実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 317

実施例 4 9

N-(tert-ブチル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩



10

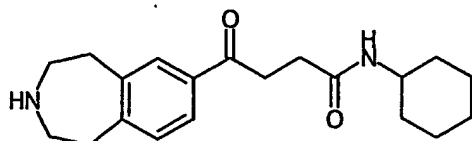
実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 303

実施例 5 0

N-(シクロヘキシル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

15

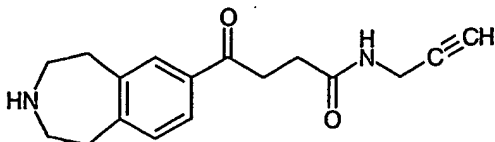


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 329

実施例 5 1

20 4-オキソ-N-プロプ-2-イニル-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩



WO 01/87834

PCT/JP01/04015

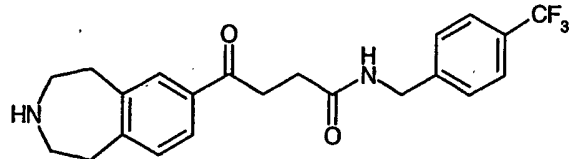
154

実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 285

実施例 5 2

- 4-オキソ-4-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

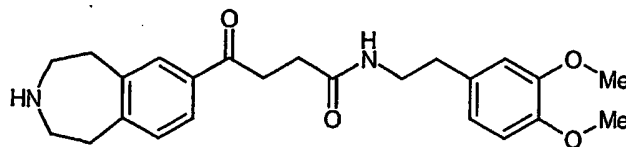


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 405

実施例 5 3

- 10 N-[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル]-4-オキソ-4-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

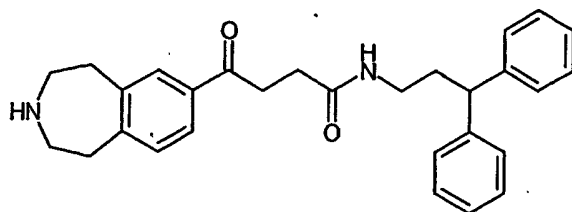


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 411

- 15 実施例 5 4

N-(3, 3-ジフェニルプロピル)-4-オキソ-4-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩



実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

- 20 MS (ESI) (M+1): 441

実施例 5 5

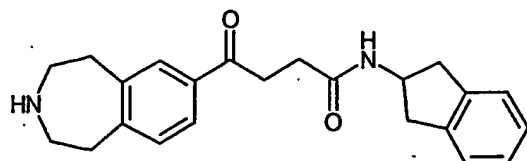
N-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4-オキソ-4-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

155

-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

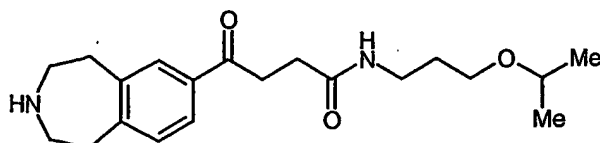


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 363

5 実施例 5 6

N-(3-イソプロポキシプロピル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

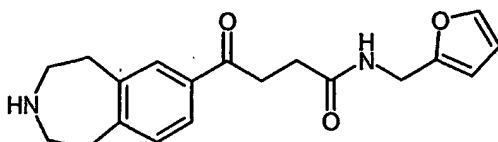


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

10 MS (ESI) (M+1): 347

実施例 5 7

N-(3-フリルメチル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

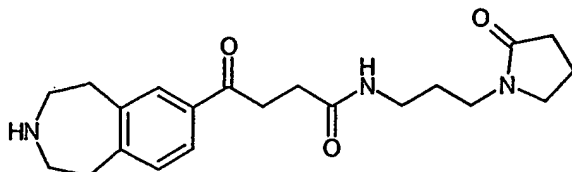


15 実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 327

実施例 5 8

4-オキソ-N-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル]-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩



20

実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

WO 01/87834

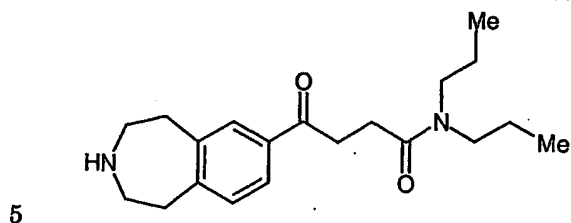
PCT/JP01/04015

156

MS (APCI) (M+1): 372

実施例 5 9

4-オキソ-N,N-ジプロピル-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

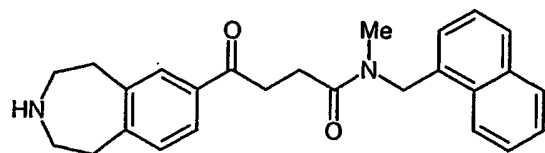


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 331

実施例 6 0

10 N-メチル-N-(1-ナフチルメチル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

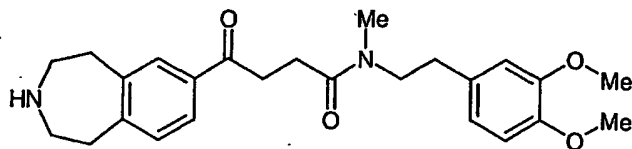


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 401

実施例 6 1

15 N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-N-メチル-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩



実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

20 MS (ESI) (M+1): 425

実施例 6 2

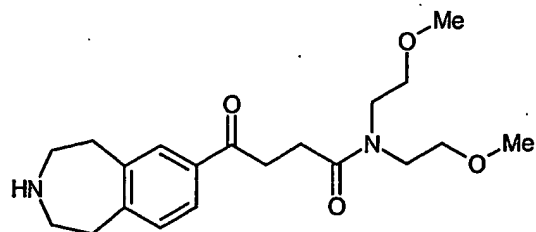
N,N-ビス(2-メトキシエチル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

157

ンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

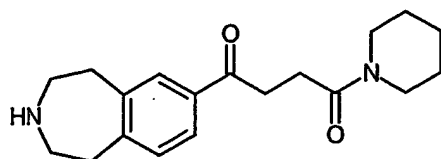


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 363

5 実施例 6 3

4-オキソ-4-ピペリジン-1-イル-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

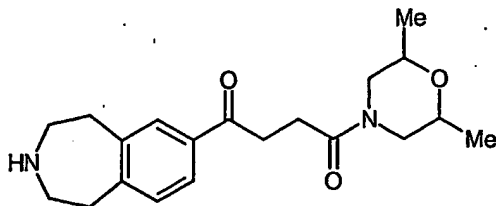


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

10 MS(ESI) (M+1): 315

実施例 6 4

4-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩



15 実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 345

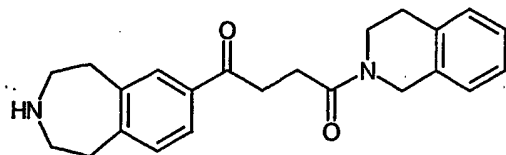
実施例 6 5

4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

158

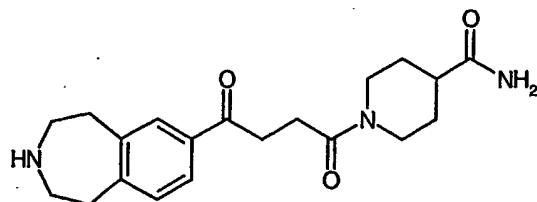


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 363

実施例 6 6

- 5 1-[4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-イル]ピペリジン-4-カルボキシアミド トリフルオロ酢酸塩

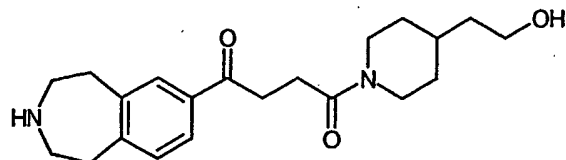


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 358

- 10 実施例 6 7

4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

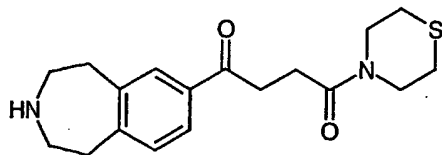


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

- 15 MS (ESI) (M+1): 359

実施例 6 8

4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-チオモルフォリン-4-イルブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩



WO 01/87834

PCT/JP01/04015

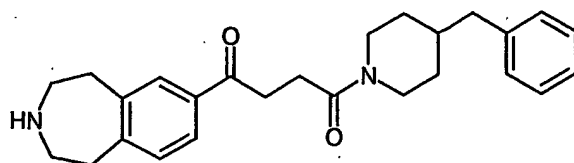
159

実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 333

実施例 69

- 5 4-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

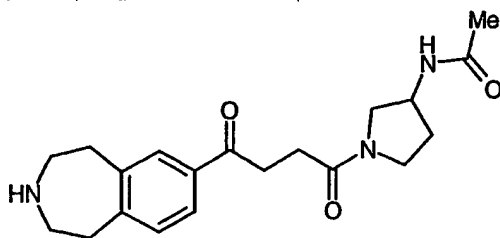


実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 405

実施例 70

- 10 N-[1-[4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタノイル]ピロリジン-3-イル]アセタミド トリフルオロ酢酸塩

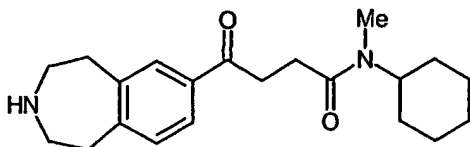


実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 358

- 15 実施例 71

N-シクロヘキシル-N-メチル-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩



実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

- 20 MS (ESI) (M+1): 343

実施例 72

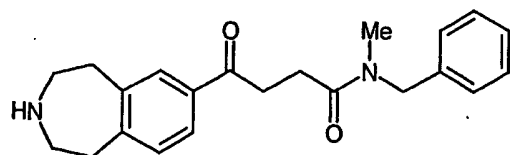
N-ベンジル-N-メチル-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

160

ピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

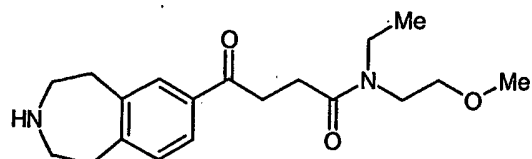


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 351

5 実施例 7 3

N-エチル-N-(2-メトキシエチル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

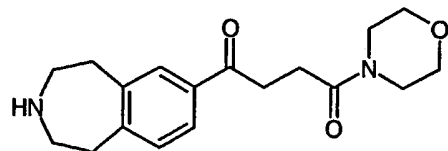


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

10 MS (ESI) (M+1): 333

実施例 7 4

4-モルフォリン-4-イル-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

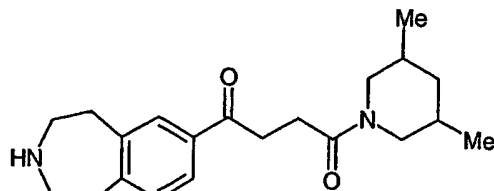


15 実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 317

実施例 7 5

4-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩



WO 01/87834

PCT/JP01/04015

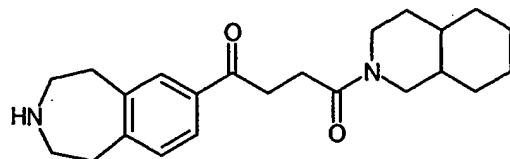
161

実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 343

実施例 7 6

- 5 4-オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イル-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

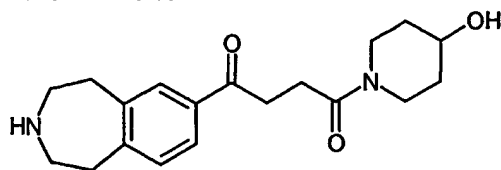


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 369

実施例 7 7

- 10 4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

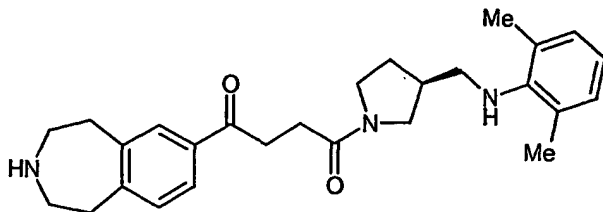


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 331

- 15 実施例 7 8

4-((2S)-2-[[[2,6-ジメチルフェニル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-イル)-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩



- 20 実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 434

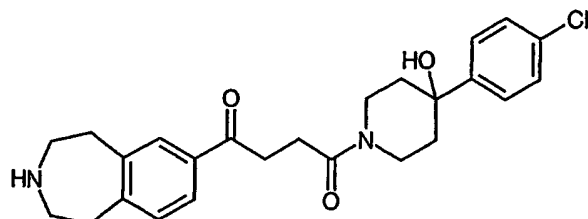
実施例 7 9

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

162

4-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

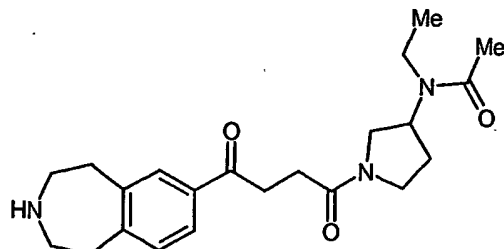


5 実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 441

実施例 80

N-エチル-N-[1-[4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタノイル]ピロリジン-3-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩



10

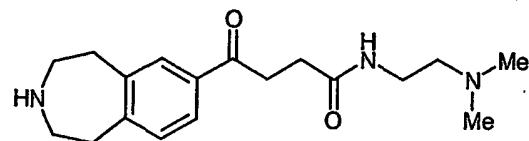
実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 386

実施例 81

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

15



実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 318

実施例 82

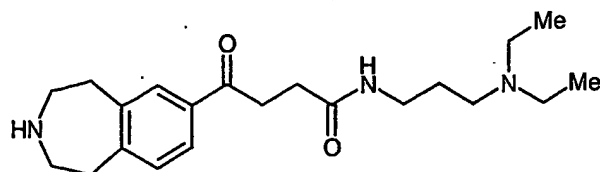
20 N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

163

3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

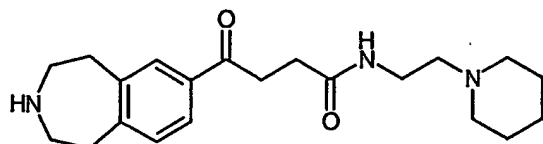


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 360

5 実施例 8 3

4-オキソ-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

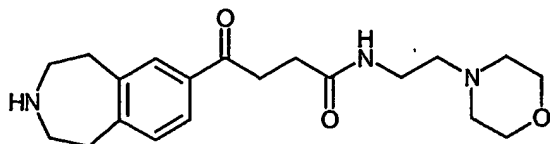


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

10 MS (APCI) (M+1): 358

実施例 8 4

N-(2-モルフォリン-4-イルエチル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

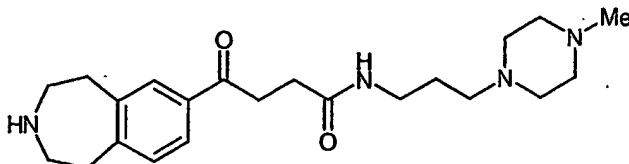


15 実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 360

実施例 8 5

N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩



20

実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

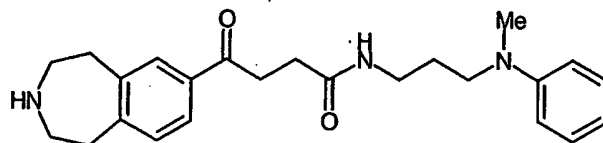
164

MS (APCI) (M+1): 387

実施例 8 6

N-[3-[メチル(フェニル)アミノ]プロピル]-4-オキソ-4-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

5



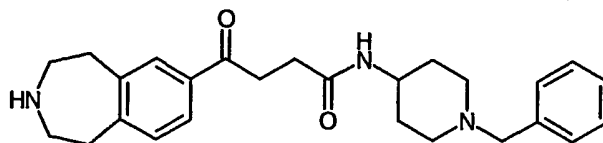
実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 394

実施例 8 7

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-4-オキソ-4-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

10



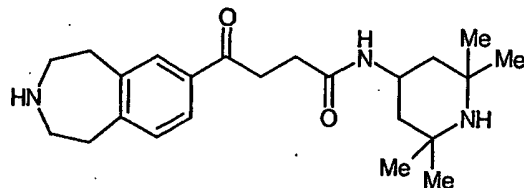
実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 420

実施例 8 8

4-オキソ-4-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

15



実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

20 MS (APCI) (M+1): 386

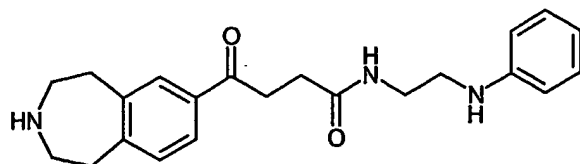
実施例 8 9

N-(2-アニリノエチル)-4-オキソ-4-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

165

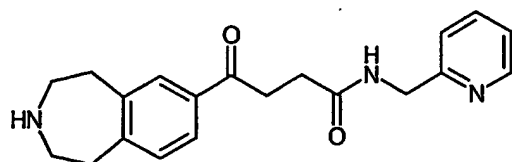


実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 366

実施例 90

- 5 4-オキソ-N-(ピリジン-2-イルメチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

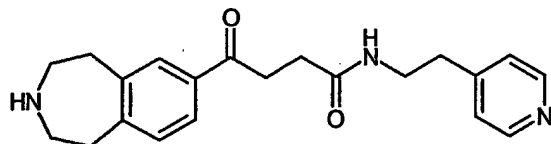


実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 338

10 実施例 91

- 4-オキソ-N-(ピリジン-4-イルメチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

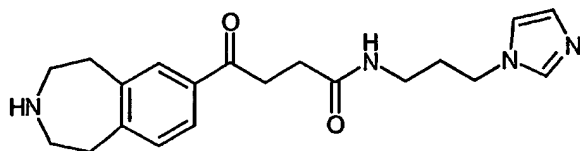


実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

15 MS (APCI) (M+1): 352

実施例 92

- N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩



20 実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 355

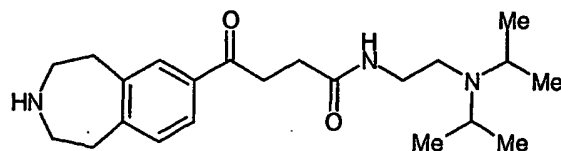
WO 01/87834

PCT/JP01/04015

166

実施例 9 3

N-[3-(ジイソプロピルアミノ)エチル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

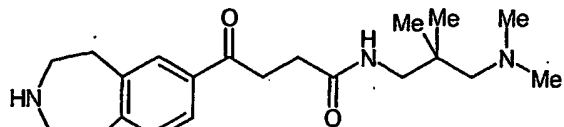


5 実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 374

実施例 9 4

N-[3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩



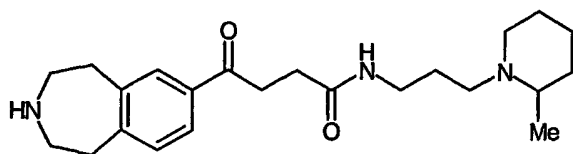
10

実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 360

実施例 9 5

15 N-[3-(2-メチルピペリジン-1-イル)プロピル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩



実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 386

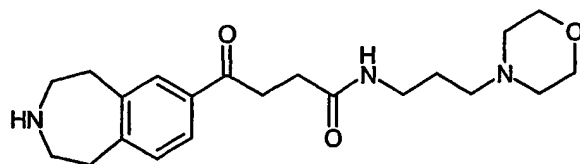
実施例 9 6

20 N-(3-モルフォリン-4-イルプロピル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

167

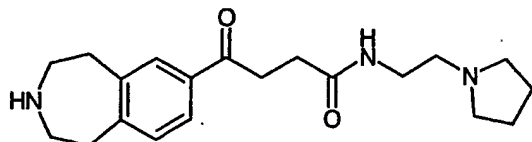


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 374

実施例 9 7

- 5 4-オキソ-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

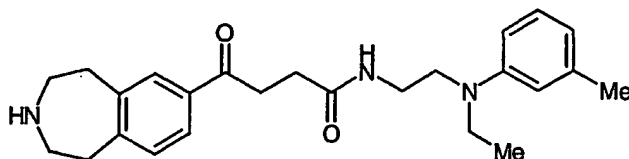


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 344

- 10 実施例 9 8

N-[2-[エチル(2-メチルフェニル)アミノ]エチル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

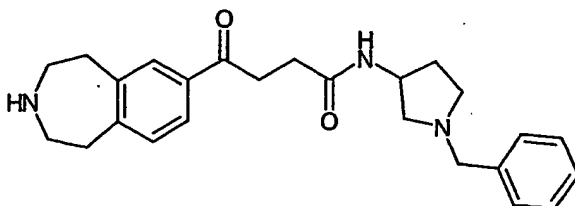


- 15 実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 408

実施例 9 9

N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩



WO 01/87834

PCT/JP01/04015

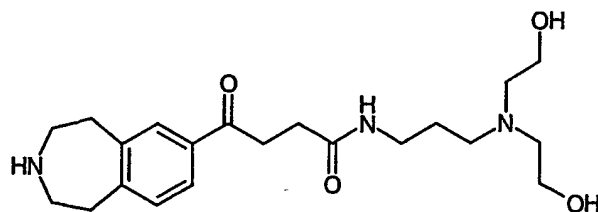
168

実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 406

実施例 100

N-[3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロピル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-
5 テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢
酸塩

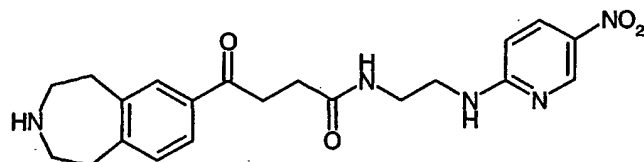


実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 392

10 実施例 101

N-[3-[(5-ニトロピリジン)アミノ]エチル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒ
ドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

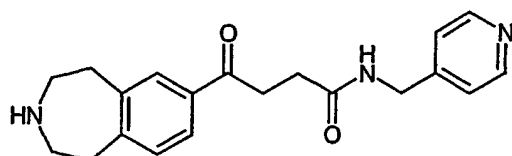


実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

15 MS (APCI) (M+1): 412

実施例 102

4-オキソ-N-(ピリジン-4-イルメチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベン
ズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩



20 実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 338

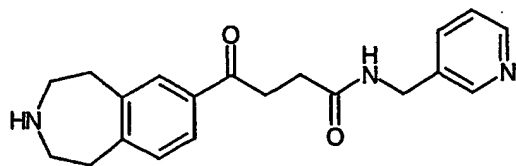
実施例 103

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

169

4-オキソ-N-(ピリジン-3-イルメチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

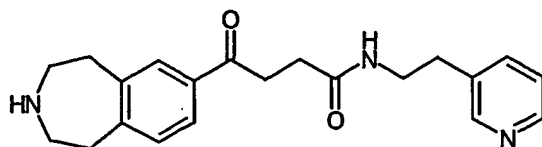


実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

5 MS (APCI) (M+1): 338

実施例 104

4-オキソ-N-(2-ピリジン-3-イルエチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

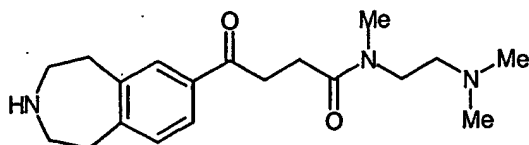


10 実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 352

実施例 105

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチル-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタノヒドラジド トリフルオロ酢酸塩



15

実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 332

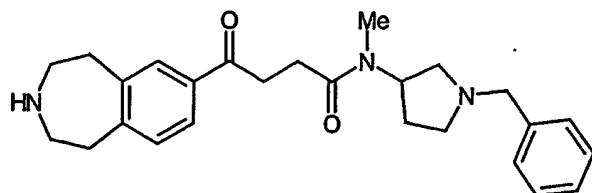
実施例 106

N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-N-メチル-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラ
20 ヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

170

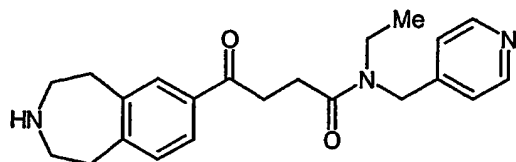


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 420

実施例 1 0 7

- 5 N-エチル-4-オキソ-N-(ピリジン-4-イルメチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

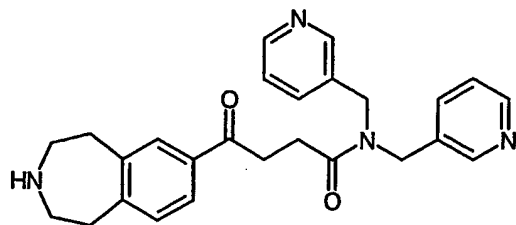


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 366

- 10 実施例 1 0 8

4-オキソ-N,N-ビス(ピリジン-3-イルメチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

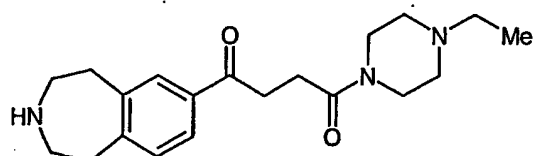


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

- 15 MS (APCI) (M+1): 429

実施例 1 0 9

4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩



WO 01/87834

PCT/JP01/04015

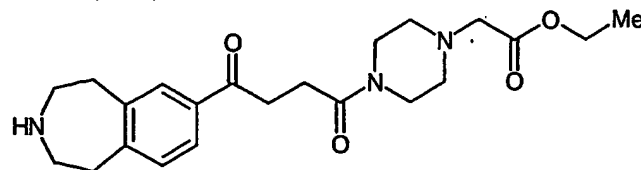
171

実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 344

実施例 1 1 0

5 エチル[4-[4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタノイル]ピペラジン-1-イル]アセテート トリフルオロ酢酸塩

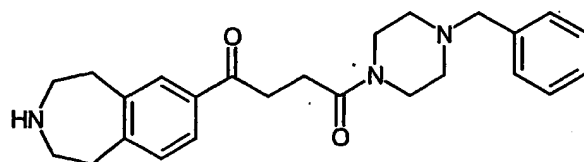


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 401

実施例 1 1 1

10 4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

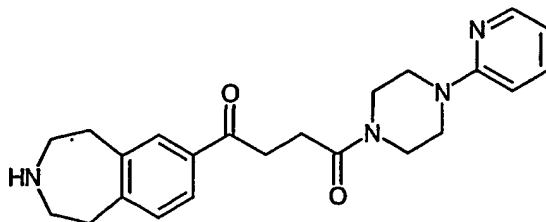


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 406

15 実施例 1 1 2

4-オキソ-4-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩



実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

20 MS (APCI) (M+1): 393

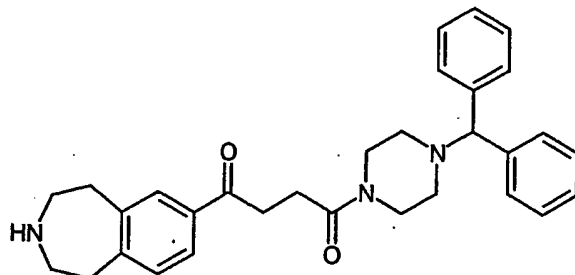
実施例 1 1 3

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

172

4-(4-ベンズヒドリルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

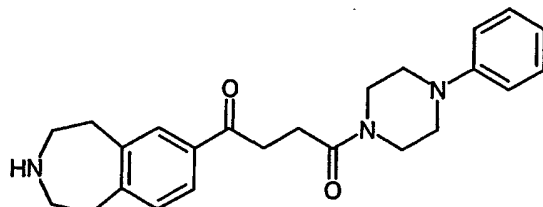


実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

5 MS (ESI) (M+1): 482

実施例 114

4-オキソ-4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

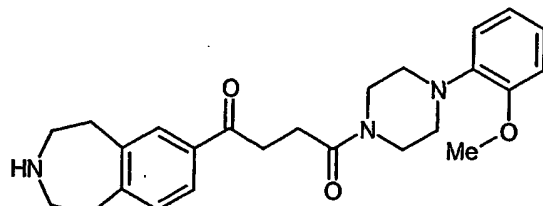


10 実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 392

実施例 115

4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩



15

実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 432

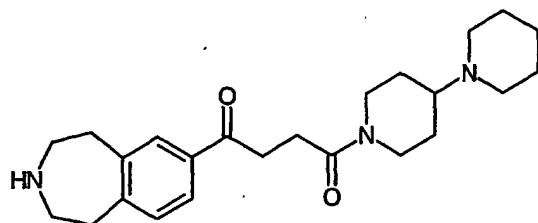
実施例 116

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

173

4-(1,4'-ビペリジン-1'-イル)-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-
ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

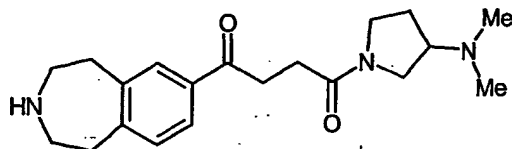


実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

5 MS (APCI) (M+1): 398

実施例 117

4-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒ
ドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

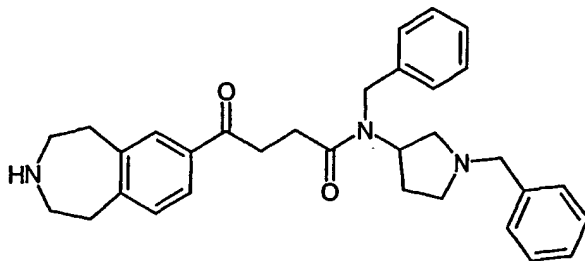


10 実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 344

実施例 118

N-ベンジル-N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テト
ラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩



15

実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 496

実施例 119

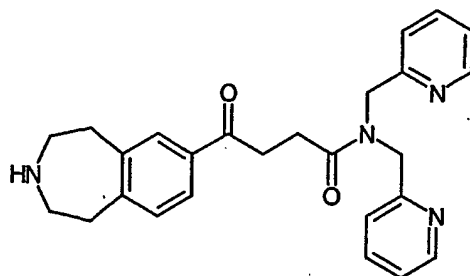
4-オキソ-N,N-ビス(ピリジン-2-イルメチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-
3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

20

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

174

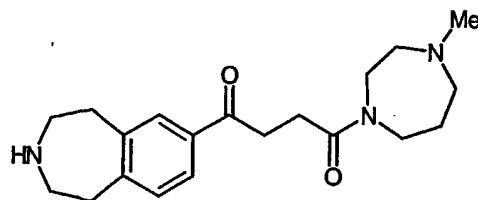


実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 429

実施例 120

- 5 4-(4-メチル-1,4-ジアゼピン-1-イル)-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

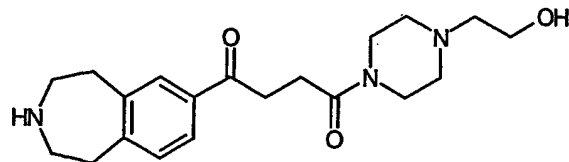


実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 344

10 実施例 121

- 4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩



実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

15 MS (APCI) (M+1): 360

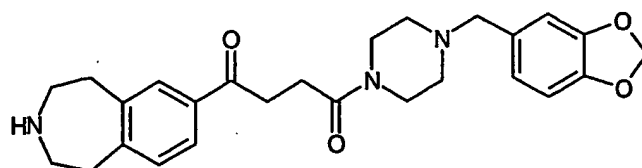
実施例 122

- 4-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

175

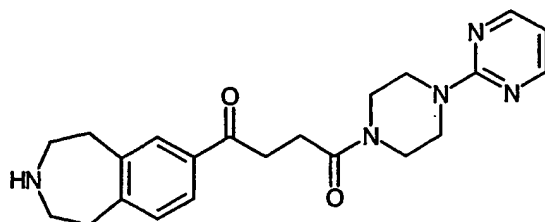


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 450

実施例 1 2 3

- 5 4-オキソ-4-[4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

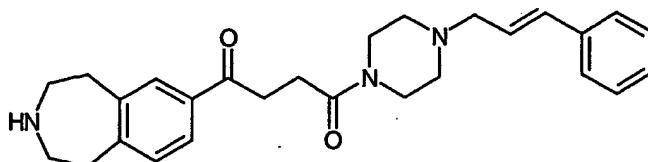


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

- 10 MS (ESI) (M+1): 394

実施例 1 2 4

- 4-オキソ-4-[4-[(2E)-3-フェニル-2-プロペニル]ピペラジン-1-イル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩



15

実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 432

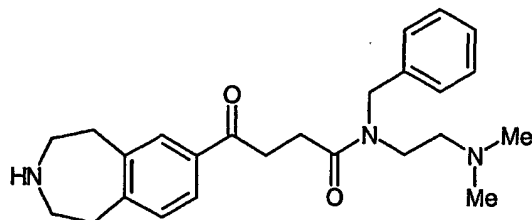
実施例 1 2 5

- 20 N-ベンジル-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

176

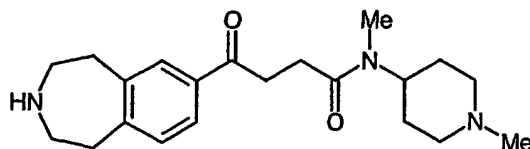


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 408

実施例 1 2 6

- 5 N-メチル-N-(1-メチルピペラジン-4-イル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

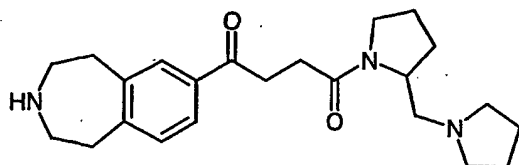


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 358

- 10 実施例 1 2 7

4-オキソ-4-[2-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩



- 15 実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 384

実施例 1 2 8

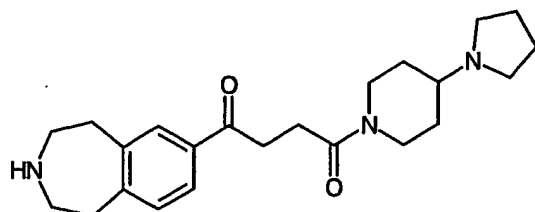
4-オキソ-4-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸

- 20 塩

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

177

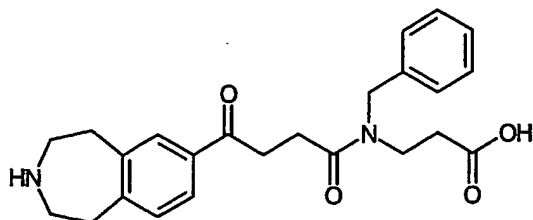


実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 384

実施例 129

- 5 N-ベンジル-N-(2-カルボキシエチル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

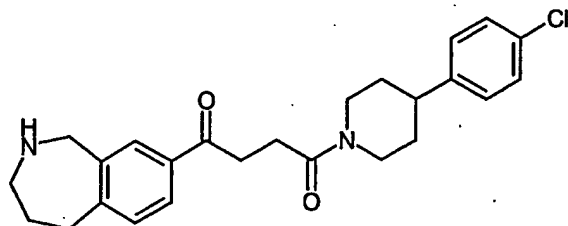


実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 409

- 10 実施例 130

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-1-ブタノン



- 1) 2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 15 と同様の操作を行うことにより、4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]ブタン酸を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.82 (2H, m), 2.58 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.08 (2H, m), 3.23 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.89 (2H, m), 4.73 (2H, m), 7.37-7.41 (1H,

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

178

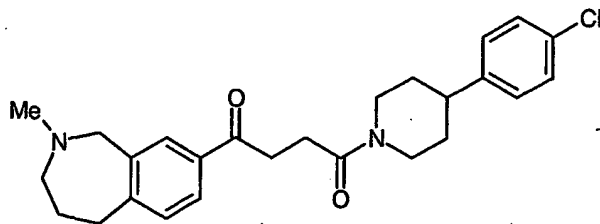
m), 7.84-7.88 (2H, m), 12.16 (1H, s).

- 2) 上記1) で得た 4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-
テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]ブタン酸を用いて、実施例 1 2
および実施例 1 3 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色粉
5 末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.57-1.90 (6H, m), 2.60-2.74 (3H, m), 2.82 (2H, t, J
= 6.6 Hz), 2.99 (2H, m), 3.12-3.24 (3H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz),
4.01 (2H, s), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.12-7.30
(5H, m), 7.79 (2H, m).

- 10 融点: 122-124 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)
実施例 1 3 1

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2-メチル-2,3,4,5-テトラヒ
ドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-4-オキソ-1-ブタノン



- 15 実施例 1 3 0 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ
-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-1-ブタノンを用
いて、実施例 1 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末と
して得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.57-1.94 (6H, m), 2.33 (3H, s), 2.61-2.70 (2H, m),
20 2.84 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.00 (2H, m), 3.02 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.18
(1H, m), 3.36 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.85 (2H, s), 4.14 (1H, d, J = 15.6
Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.12-7.30 (5H, m), 7.83 (2H, m).

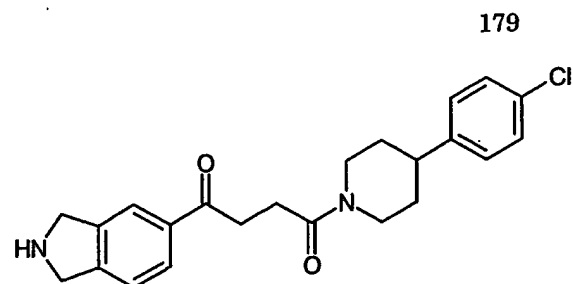
融点: 133-134 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 1 3 2

- 25 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2,3-ジヒドロ-1H-イソイン
ドール-5-イル)-4-オキソ-1-ブタノン

WO 01/87834

PCT/JP01/04015



1) 2-(トリフルオロアセチル) イソインドールを用いて、参考例 15 と同様の操作を行うことにより、4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ブタン酸を得た。

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.59 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.25 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.90 (2H, m), 5.12 (2H, m), 7.55 (1H, m), 7.96-8.05 (2H, m), 12.16 (1H, s).

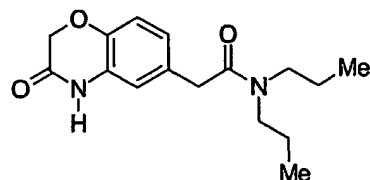
2) 上記 1) で得た 4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 および実施例 10 13 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.56-1.68 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 2.58-2.74 (2H, s), 2.84 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.04 (1H, s), 3.17 (1H, m), 3.36 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.15 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.31 (4H, s), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.11-7.36 (5H, m), 7.92 (2H, m).

15 融点 : 133-134 °C (結晶化溶媒 : エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 133

N,N-ジプロピル-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-3-オキソ-6-イル)アセトアミド



20 参考例 17 で得た N,N-ジプロピル-(4-エトキシカルボニルメトキシ-3-ニトロフェニル)アセトアミド (11 g, 30.0 mmol) のエタノール溶液 (500 ml) に 10 %パラジウム-炭素 (2.5 g) を加え、常圧下に室温で接触水素添加反応に付した。反応終了後、触媒をろ去し、得られたろ液を濃縮した。残渣をトルエン (500 ml) に溶解し、終夜加熱還流した。反応液を濃縮後、酢酸エチル-ヘキ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

180

サンより再結晶し、表題化合物 (8.4 g) を mp 121-122℃ の結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.8-1.0 (6H, m), 1.4-1.7 (4H, m), 3.15-3.4 (4H, m), 3.62 (2H, s), 4.53 (2H, s), 6.7-6.9 (3H, m), 9.1-9.4 (1H, br).

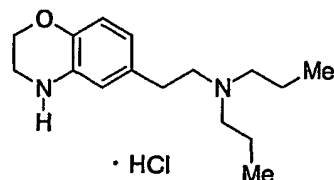
元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ として

5 計算値: C, 66.18; H, 7.64; N, 9.65.

実験値: C, 66.07; H, 7.37; N, 9.59.

実施例 134

3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩



10

実施例 133 で得た N,N-ジプロピル-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-3-オキシ-6-イル)アセトアミド (10 g, 34.4 mmol) の THF (200 ml) 溶液に 1 規定のボラン/THF 溶液 (140 ml, 140 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した後、氷冷下、反応液に 6 規定塩酸 (30 ml, 180 mmol) を滴下した。反応液を 6 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、4 規定塩酸/酢酸エチル溶液を加えた後、濃縮することにより表題化合物 (6.8 g) を非晶状粉末として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ : 0.91 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.6-1.8 (4H, m), 2.6-2.8 (4H, m), 2.84 (4H, brs), 3.41 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 3.6-4.0 (1H, br), 4.22 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 6.4-6.6 (2H, m), 6.65-6.75 (1H, m).

実施例 135

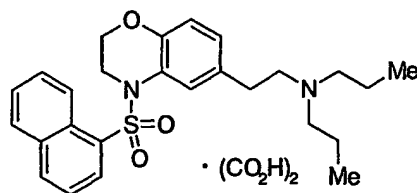
3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-4-(1-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン シュウ酸塩

25

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

181

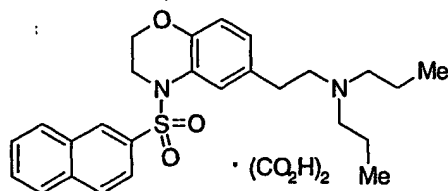


- 実施例 1 3 4 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩 (300 mg, 1.14 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (140 mg, 1.14 mmol) およびトリエチルアミン (0.48 ml, 3.43 mmol) のアセトニトリル溶液 (15 ml) に、1-ナフタレンスルホニルクロリド (388 mg, 1.72 mmol) のアセトニトリル溶液 (5 ml) を氷冷下に加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、10%炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) で精製し、シュウ酸 (1 当量) を加えた後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表題化合物 (220 mg) を、mp 144-145℃の結晶として得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.89 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.4-1.6 (4H, m), 2.4-2.6 (4H, m), 2.66 (4H, brs), 3.65 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.89 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.64 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.3-7.6 (4H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.2-8.4 (2H, m).

実施例 1 3 6

- 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン シュウ酸塩



実施例 1 3 4 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩を用いて、実施例 1 3 5 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

WO 01/87834

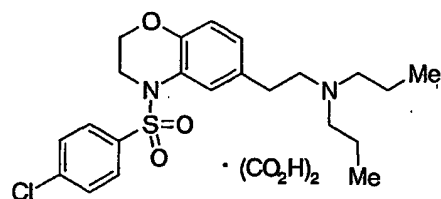
PCT/JP01/04015

182

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.90 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.4-1.6 (4H, m), 2.4-2.6 (4H, m), 2.71 (4H, brs), 3.68 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.93 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.5-7.8 (4H, m), 7.8-8.0 (3H, m), 8.29 (1H, brs).

5 実施例 137

4-(4-クロロベンゼンスルホニル)-3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン シュウ酸塩



実施例 134 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩を用いて、実施例 135 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.89 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.4-1.6 (4H, m), 2.4-2.6 (4H, m), 2.69 (4H, brs), 3.72 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.88 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.0 Hz).

元素分析値 C₂₄H₃₁ClN₂O₇S として

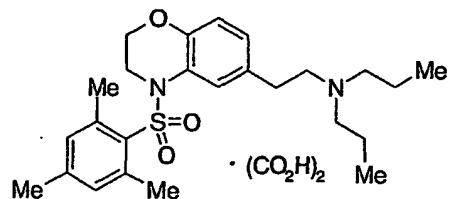
計算値: C, 54.70; H, 5.93; N, 5.32.

実験値: C, 54.46; H, 5.88; N, 5.29.

融点: 130-133°C (結晶化溶媒: アセトン)

実施例 138

3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-4-(2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン シュウ酸塩



WO 01/87834

PCT/JP01/04015

183

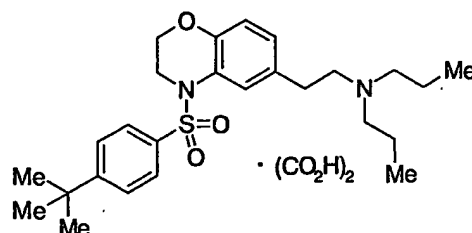
実施例 1 3 4 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩を用いて、実施例 1 3 5 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.88 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.3-1.6 (4H, m),
 5 2.3-2.6 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.48 (4H, brs), 2.57 (6H, s), 3.83 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.23 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.61 (1H, brs), 6.8-6.85 (2H, m), 7.00 (2H, s).

融点: 157-158°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 1 3 9

10 4-(4-*t*-ブチルベンゼンスルホニル)-3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン シュウ酸塩



実施例 1 3 4 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩を用いて、実施例 1 3 5 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.90 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.30 (9H, s),
 1.3-1.6 (4H, m), 2.4-2.55 (4H, m), 2.69 (4H, s), 3.71 (2H, t, J = 4.0 Hz), 3.85 (2H, t, J = 4.0 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz),
 20 7.68 (1H, d, J = 2.0 Hz).

元素分析値 C₂₈H₄₀N₂O₇S として

計算値: C, 61.29; H, 7.35; N, 5.11.

実験値: C, 61.02; H, 7.57; N, 5.00.

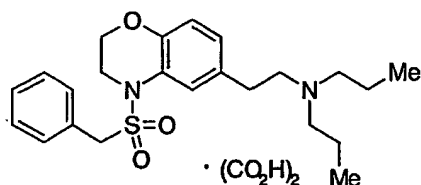
実施例 1 4 0

25 4-ベンジルスルホニル-3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン シュウ酸塩

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

184



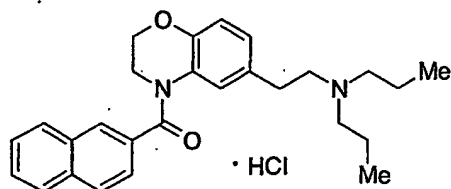
実施例 1 3 4 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩を用いて、実施例 1 3 5 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.89 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.4-1.6 (4H, m), 2.4-2.55 (4H, m), 2.66 (4H, brs), 3.53 (2H, t, J = 4.2 Hz), 3.73 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.44 (2H, s), 6.7-7.0 (2H, m), 7.1-7.4 (6H, m).

融点: 150-151°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 1 4 1

- 10 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-4-(2-ナフトイル)-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩



実施例 1 3 4 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩を用いて、実施例 1 3 5 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.75 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.0-1.4 (4H, m), 1.9-2.2 (6H, m), 2.2-2.4 (2H, m), 4.06 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.39 (2H, t, J = 4.2 Hz), 6.5-6.9 (3H, m), 7.4-7.6 (3H, m), 7.7-7.9 (3H, m), 8.04 (1H, s).

- 20 融点: 165-166 °C (結晶化溶媒: メタノール-ジエチルエーテル)

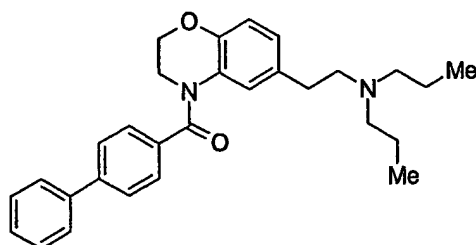
実施例 1 4 2

4-(4-ビフェニル-1-カルボニル)-3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

185



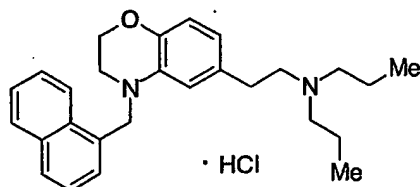
実施例 1 3 4 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩を用いて、実施例 1 3 5 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.75 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.1-1.4 (4H, m), 2.1-2.6 (8H, m), 4.04 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.38 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.6-6.9 (3H, m), 7.3-7.5 (3H, m), 7.5-7.7 (6H, m).

融点 : 95-96 °C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 1 4 3

- 10 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-4-(1-ナフチルメチル)-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩



- 実施例 1 3 4 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩 (200 mg, 0.76 mmol) および 1-クロロメチルナフタレン (400 mg, 2.29 mmol) の DMF 溶液 (15 ml) に炭酸カリウム (316 mg, 2.29 mmol) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製後、4 規定塩酸/酢酸エチル溶液で処理し、アセトン-ペンタ
- 20 ンより結晶化して、表題化合物 (80 mg) を mp 177-178 °C の結晶として得た。
¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ : 0.82 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.4-1.7 (4H, m), 2.3-2.5 (4H, m), 2.59 (4H, brs), 3.28 (2H, t, J = 4.4 Hz), 4.21 (2H, t, J = 4.4 Hz), 4.84 (2H, s), 6.4-6.6 (2H, m), 6.7-6.8 (1H, m), 7.3-7.6 (4H,

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

186

m), 7.7-8.0 (2H, m), 8.0-8.1 (1H, m).

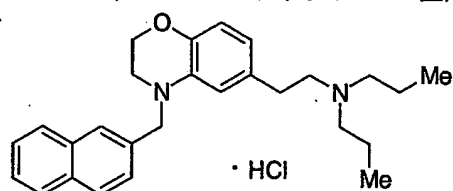
元素分析値 $C_{27}H_{35}ClN_2O \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 : C, 72.38; H, 8.10; N, 6.25.

実験値 : C, 72.24; H, 7.91; N, 6.12.

5 実施例 1 4 4

3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-4-(2-ナフチルメチル)-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩



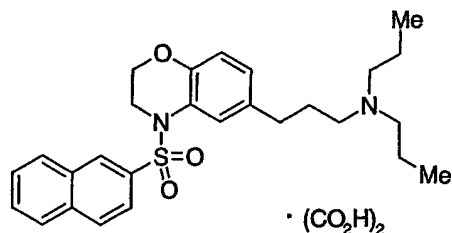
- 10 実施例 1 3 4 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩を用いて、実施例 1 4 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, フリー塩基) δ : 0.82 (6H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.4-1.7 (4H, m), 2.4-2.9 (8H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 4.2-4.4 (2H, m), 4.59 (2H, brs), 6.4-6.6 (2H, m), 6.7-6.8 (1H, m), 7.3-7.5 (3H, m), 7.7-7.9 (4H, m).

- 15 融点 : 169-170 °C (結晶化溶媒 : ジエチルエーテルヘキサン)

実施例 1 4 5

3,4-ジヒドロ-6-[3-(N,N-ジプロピルアミノ)プロピル]-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン シュウ酸塩



- 20 参考例 1 9 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨドプロピル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン (1.0 g, 2.16 mmol) およびジプロピルアミン (263 mg, 2.60 mmol) の DMF 溶液 (20 ml) に炭酸カリウム (0.9 g, 6.48 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

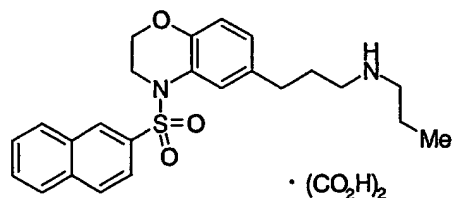
187

た。抽出液を水および飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=4:1)で精製後、酢酸エチルに溶解した。得られる溶液に1当量のシュウ酸を加えた後、溶媒を留去して表題化合物 (1.17 g)を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ : 0.8-1.0 (6H, m), 1.3-1.6 (4H, m), 1.6-1.9 (2H, m), 2.3-2.6 (8H, m), 3.67 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.92 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.5-7.5 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.8-8.0 (3H, m), 8.28 (1H, d, J = 1.8 Hz).

実施例 1 4 6

3,4-ジヒドロ-4-(2-ナフトレンスルホニル)-6-[3-(N-プロピルアミノ)プロピル]-2H-1,4-ベンズオキサジン シュウ酸塩



参考例 1 9 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨードプロピル)-4-(2-ナフトレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンを用いて、実施例 1 4 5 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.4-1.7 (2H, m), 1.7-2.0 (4H, m), 2.5-2.8 (4H, m), 3.68 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.92 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.4-7.7 (3H, m), 7.74 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.8-8.0 (3H, m), 8.28 (1H, d, J = 1.6 Hz).

融点: 155-156 °C (結晶化溶媒: メタノール-ジエチルエーテル)

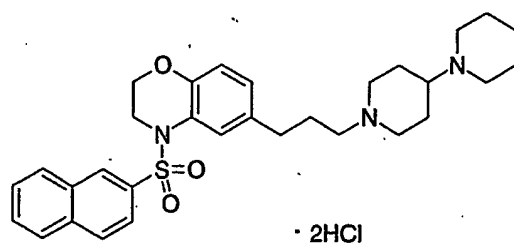
実施例 1 4 7

3,4-ジヒドロ-4-(2-ナフトレンスルホニル)-6-[3-(4-ピペリジノピペリジノ)プロピル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 2 塩酸塩

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

188



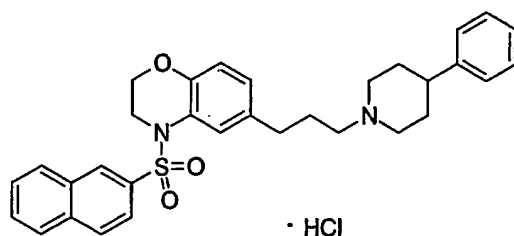
参考例 19 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨドプロピル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンを用いて、実施例 145 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ : 1.3-2.0 (13H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 2.4-2.7 (6H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 3.68 (2H, d, $J = 4.6$ Hz), 3.91 (2H, d, $J = 4.6$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz), 7.4-7.7 (3H, m), 7.74 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.8-8.0 (3H, m), 8.28 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

- 10 融点: 240-241 °C (結晶化溶媒: メタノール-ジエチルエーテル)

実施例 148

3,4-ジヒドロ-4-(2-ナフタレンスルホニル)-6-[3-(4-フェニルピペリジノ)プロピル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩



- 15 参考例 19 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨドプロピル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンを用いて、実施例 145 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ : 1.6-2.2 (8H, m), 2.3-2.6 (3H, m), 2.64 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.0-3.2 (2H, m), 3.68 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.93 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.91 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 7.1-7.4 (5H, m), 7.4-7.7 (3H, m), 7.76 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.8-8.0 (3H, m), 8.30 (1H, brs).

WO 01/87834

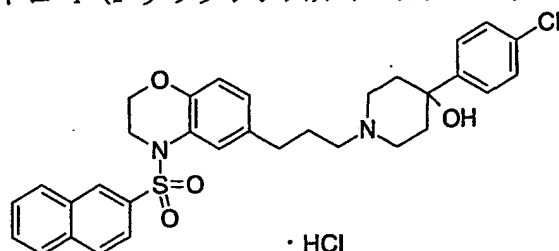
PCT/JP01/04015

189

融点：182-183 °C（結晶化溶媒：メタノール-ジエチルエーテル）

実施例 149

6-[3-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]プロピル]-3,4-ジヒドロ-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩



5

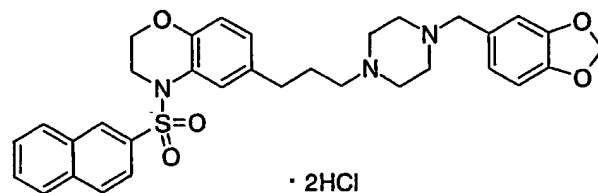
参考例 19 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨードプロピル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンを用いて、実施例 145 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.7-2.0 (4H, m), 2.15 (2H, td, J = 13.2, 4.4 Hz),
 2.3-2.6 (4H, m), 2.65 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.7-2.9 (2H, m), 3.67 (2H,
 10 t, J = 4.6 Hz), 3.92 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.91
 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.2-7.4 (2H, m), 7.4-7.7 (7H, m), 7.77 (1H,
 d, J = 2.0 Hz), 7.8-8.0 (3H, m), 8.29 (1H, brs).

融点：125-126 °C（結晶化溶媒：メタノール-ジエチルエーテル）

実施例 150

3,4-ジヒドロ-6-[3-[4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ピペラジノ]プロピル]-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン 2 塩酸塩



参考例 19 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨードプロピル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンを用いて、実施例 145 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 1.7-1.9 (2H, m), 2.3-2.7 (12H, m), 3.42
 20 (2H, s), 3.68 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.92 (2H, t, J = 4.6 Hz), 5.94 (2H,

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

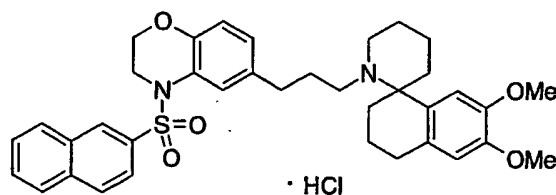
190

s), 6.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.75 (2H, brs), 6.8-7.0 (2H, m), 7.4-7.7 (3H, m), 7.74 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.8-8.0 (3H, m), 8.28 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

融点: 212-213 °C (結晶化溶媒: メタノール-ジエチルエーテル)

5 実施例 151

3,4-ジヒドロ-4-[3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシスピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン]-2'-イル]-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩

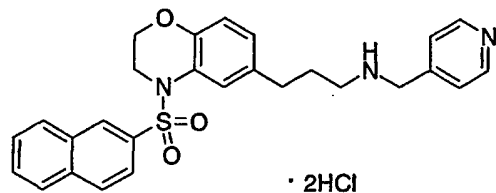


- 10 参考例 19 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨードプロピル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンを用いて、実施例 145 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ : 1.3-2.0 (10H, m), 2.3-2.9 (10H, m), 3.66 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 3.82 (6H, s), 3.90 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 6.56 (2H, brs), 6.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.5-7.7 (2H, m), 7.7-8.0 (4H, m), 8.27 (1H, brs).

実施例 152

3,4-ジヒドロ-4-(2-ナフタレンスルホニル)-6-[3-(4-ピリジルメチルアミノ)プロピル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 2 塩酸塩



20

参考例 19 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨードプロピル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンを用いて、実施例 145 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ : 1.7-2.0 (2H, m), 2.67 (4H, t, $J = 7.0$ Hz),

WO 01/87834

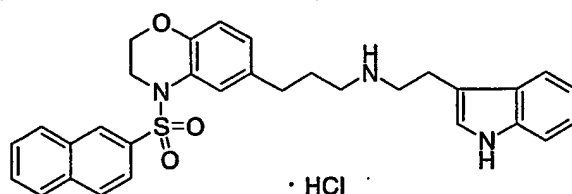
PCT/JP01/04015

191

3.68 (2H, t, J = 4.4 Hz), 3.81 (2H, s), 3.91 (2H, t, J = 4.4 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.1-7.3 (2H, m), 7.4-7.7 (3H, m), 7.7-8.0 (4H, m), 8.28 (1H, brs), 8.53 (2H, d, J = 6.2 Hz).

5 実施例 153

6-{3-[2-(3-インドリルエチル)アミノ]プロピル}-3,4-ジヒドロ-4-(2-ナフトレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩

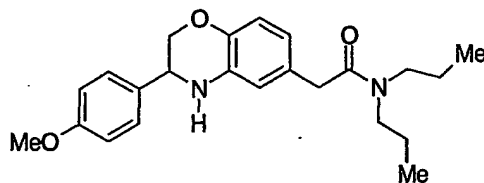


参考例 19 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨドプロピル)-4-(2-ナフトレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンを用いて、実施例 145 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 1.7-2.0 (2H, m), 2.58 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.69 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.8-3.1 (4H, m); 3.67 (2H, t, J = 4.4 Hz), 3.90 (2H, t, J = 4.4 Hz), 6.64 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.0-7.3 (3H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.4-7.8 (5H, m), 7.8-8.0 (3H, m), 8.18 (1H, brs), 8.27 (1H, brs).

実施例 154

N,N-ジプロピル-[3,4-ジヒドロ-3-(4-メトキシフェニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル]アセトアミド



参考例 20 で得た N,N-ジプロピル-[4-(4-メトキシベンゼン)カルボニルメトキシ-3-ニトロフェニル]アセトアミドを用いて、実施例 133 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.8-1.0 (6H, m), 1.4-1.7 (4H, m), 3.1-3.4 (4H, m), 3.56

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

192

(2H, s), 3.82 (3H, s), 3.8-4.0 (2H, m), 4.22 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 4.44 (1H, dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

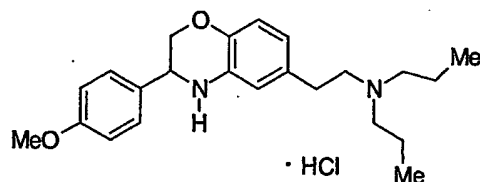
5 元素分析値 $C_{23}H_{30}N_2O_3$ として

計算値 : C, 72.22; H, 7.91; N, 7.32.

実験値 : C, 71.91; H, 8.10; N, 7.35.

実施例 155

3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-3-(4-メトキシフェニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩



実施例 154 で得た N,N-ジプロピル-[3,4-ジヒドロ-3-(4-メトキシフェニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル]アセトアミドを用いて、実施例 133 と同様の操作を行うことにより、表題化合物のフリー塩基体を、mp 85-90 °C の粉末として得た。得られた粉末に 4 規定塩酸/酢酸エチル溶液を加えた後、濃縮することにより表題化合物を非晶状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ : 0.91 (6H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.5-1.8 (4H, m), 1.6-1.8 (4H, m), 2.87 (4H, s), 3.82 (3H, s), 3.8-4.0 (2H, m), 4.23 (1H, dd, $J = 10.6, 3.0$ Hz), 4.43 (1H, dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz), 6.4-6.6 (2H, m), 6.77 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

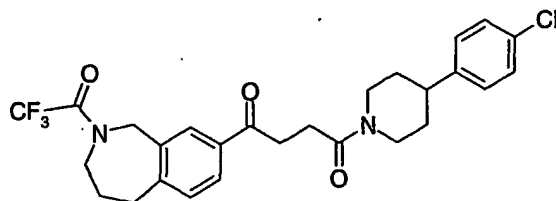
実施例 156

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]-1-ブタノン

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

193



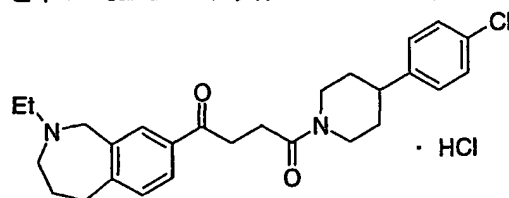
実施例 130 の 1) で得た 4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57-1.93 (6H, m), 2.61-2.81 (4H, m), 3.06 (2H, m), 3.22 (1H, m), 3.33 (2H, m), 3.94 (2H, m), 4.13 (1H, m), 4.68-4.79 (3H, m), 7.13 (2H, m), 7.29 (3H, m), 7.88 (1H, m), 8.03 (1H, m).

融点: 153-155 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 157

- 10 4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-4-オキソブタン-1-オン 塩酸塩



- 15 実施例 130 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

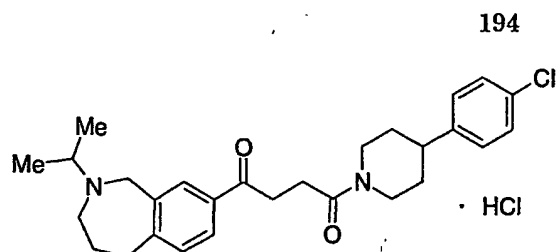
- 20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.42 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.73-1.96 (4H, m), 2.51-2.89 (5H, m), 3.07 (4H, m), 3.22 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.10 (1H, m), 4.45-4.67 (3H, m), 7.27-7.46 (5H, m), 7.85 (2H, m), 10.47 (1H, m).

実施例 158

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-4-オキソブタン-1-オン 塩酸塩

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

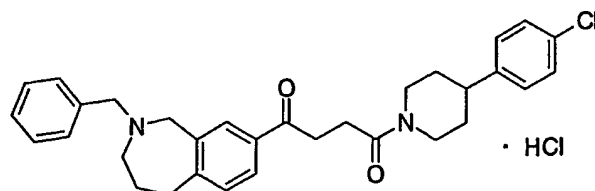


実施例 130 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ
-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-1-ブタノンを用
いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末
5 として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.31-1.44 (6H, m), 1.55 (1H, m), 1.81-1.92 (3H, m),
2.07 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.74 (4H, m), 3.04 (1H, m), 3.24-3.30 (4H,
m), 3.57 (3H, m), 4.08 (1H, m), 4.47-4.63 (3H, m), 7.24-7.46 (5H, m),
7.96 (2H, m), 9.89 (1H, m).

10 実施例 159

1-(2-ベンジル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソブタン-1-オン 塩酸塩



実施例 130 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ
15 -1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-1-ブタノンを用
いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末
として得た。

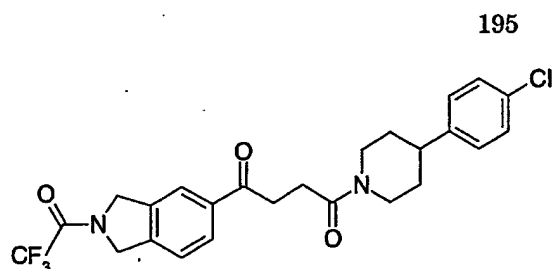
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.37 (1H, m), 1.58 (1H, m), 1.74-1.85 (3H, m), 2.07
(1H, m), 2.65-2.89 (5H, m), 3.07-3.21 (6H, m), 4.08 (2H, m), 4.40-4.50
20 (3H, m), 4.73 (1H, m), 7.28-7.61 (10H, m), 7.96 (2H, m), 10.84 (1H, m).

実施例 160

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-[2-(トリフルオ
ロアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ブタン-1-オン

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

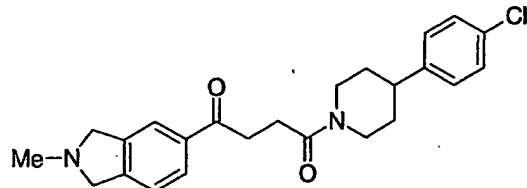


実施例 1 3 2 の 1) で得た 4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ブタン酸を用いて、実施例 1 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58-1.67 (2H, m), 1.84-1.96 (2H, m), 2.62-2.75 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.19 (1H, t, $J = 11.7$ Hz), 3.33 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.12 (1H, m), 4.75 (1H, m), 4.97 (2H, s), 5.09 (2H, m), 7.13-7.46 (5H, m), 7.96-8.04 (2H, m).

実施例 1 6 1

- 10 4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-オキソブタン-1-オン



- 15 実施例 1 3 2 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-オキソブタン-1-オンを用いて、実施例 1 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56-1.68 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 2.63 (3H, s), 2.74 (2H, m), 2.84 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.17 (1H, m), 3.36 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.15 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.31 (4H, s), 4.76 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7.11-7.36 (5H, m), 7.92 (2H, m).

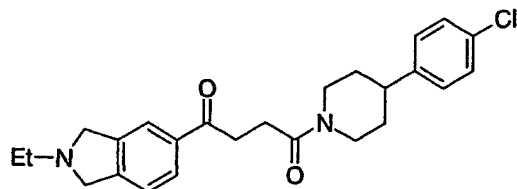
実施例 1 6 2

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-オキソブタン-1-オン

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

196

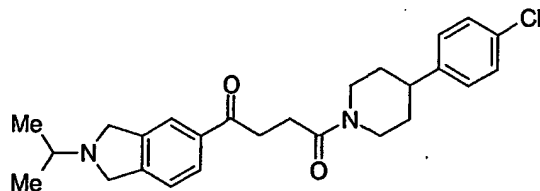


実施例 1 3 2 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-オキソブタン-1-オンを用いて、実施例 1 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.26-1.62 (2H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 2.61-2.80 (6H, m), 3.17 (1H, m), 3.36 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.96 (4H, s), 4.15 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.11-7.36 (5H, m), 7.88 (2H, m).

10 実施例 1 6 3

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-オキソブタン-1-オン



実施例 1 3 2 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-オキソブタン-1-オンを用いて、実施例 1 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.21 (6H, d, J = 5.4 Hz), 1.62-1.80 (2H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 2.61-2.82 (5H, m), 3.17 (1H, m), 3.36 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.00 (4H, s), 4.15 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.11-7.36 (5H, m), 7.88 (2H, m).

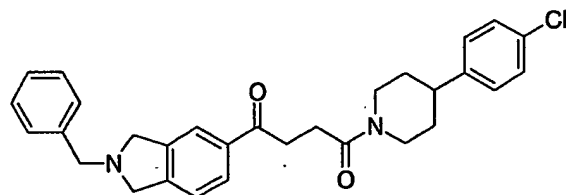
20 実施例 1 6 4

1-(2-ベンジル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソブタン-1-オン

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

197

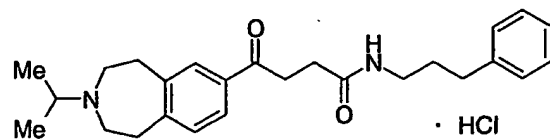


実施例 1 3 2 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-オキソブタン-1-オンを用いて、実施例 1 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62-1.80 (2H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 2.59-2.82 (4H, m), 3.17 (1H, m), 3.36 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.93 (2H, s), 3.97 (4H, s), 4.15 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7.18, (2H, m), 7.29-7.42 (8H, m), 7.88 (2H, m).

10 実施例 1 6 5

4-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-N-(3-フェニルプロピル)ブタンアミド 塩酸塩



実施例 4 2 で得た 4-オキソ-N-(3-フェニルプロピル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩を用いて、実施例 1 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.04 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.27 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.64 (1H, m), 2.91-3.23 (6H, m), 3.60-3.79 (10H, m), 7.17-7.40 (6H, m), 7.85 (2H, m), 11.0 (1H, m).

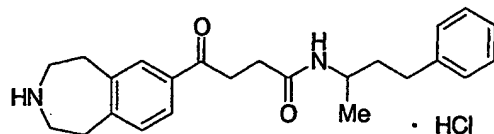
20 実施例 1 6 6

N-(1-メチル-3-フェニルプロピル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-ブタンアミド 塩酸塩

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

198

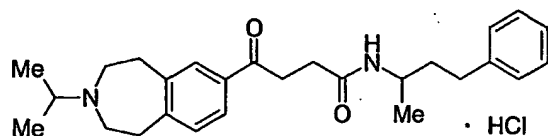


実施例 36 と同様にして表題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.05 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.65 (2H, m), 2.50-2.60 (6H, m), 3.19 (8H, m), 3.75 (1H, m), 4.37 (1H, m), 7.17-7.40 (6H, m),
5 7.86-7.96 (2H, m), 9.53 (1H, m).

実施例 167

4-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-
N-(1-メチル-3-フェニルプロピル)-4-オキソブタンアミド 塩酸塩

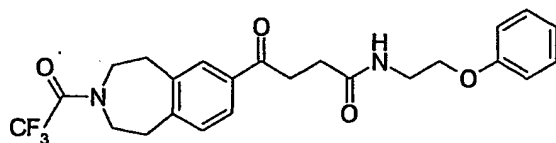


10 実施例 166 で得た N-(1-メチル-3-フェニルプロピル)-4-オキソ-4-
(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-ブタンアミド 塩酸
塩を用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶
状粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.05 (3H, d, J = 6.3Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.3Hz),
15 1.67 (2H, m), 2.92-3.23 (6H, m), 3.57-3.79 (5H, m), 3.99-4.05 (5H, m),
7.17-7.40 (6H, m), 7.86-7.96 (2H, m), 10.97 (1H, m).

実施例 168

4-オキソ-N-(2-フェノキシエチル)-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-
テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミド



20

参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テト
ラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 と同
様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.66 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.03 (4H, m), 3.34 (2H, t,

WO 01/87834

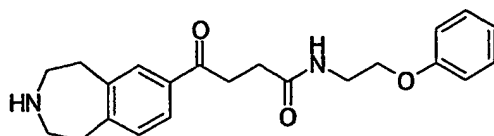
PCT/JP01/04015

199

J = 6.6 Hz), 3.67 (4H, m), 3.78 (2H, m), 4.04 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.23 (1H, m), 6.89, (3H, m), 7.24 (3H, m), 7.78 (2H, m).

実施例 169

4-オキソ-N-(2-フェノキシエチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズ
5 アゼピン-7-イル)ブタンアミド

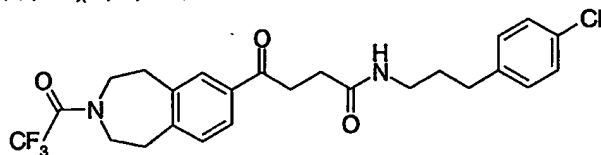


実施例 168 で得た 4-オキソ-N-(2-フェノキシエチル)-4-[3-(トリフルオ
ロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンア
ミドを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉
10 末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.26 (1H, s), 2.65 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.98 (8H, m),
3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.67 (2H, q, J = 5.1 Hz), 4.04 (2H, t, J = 4.8
Hz), 6.28 (1H, m), 6.89, (3H, m), 7.24 (3H, m), 7.71 (2H, m).

実施例 170

15 N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチ
ル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミド



参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テト
ラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸と参考例 23 で得た 3-(4-
20 クロロフェニル)プロピルアミンを用いて、実施例 12 と同様の操作を行うこ
とにより、表題化合物を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.73-1.85 (2H, m), 2.60 (4H, m), 3.05 (4H, m),
3.24-3.34 (4H, m), 3.77-3.80 (4H, m), 5.87 (1H, m), 7.09-7.28 (5H, m),
7.77 (2H, m).

25 実施例 171

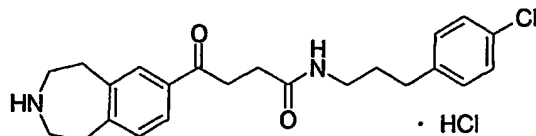
N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

200

1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド 塩酸塩

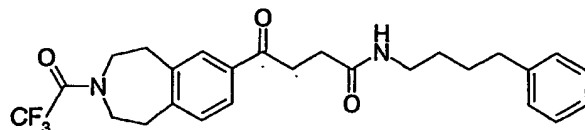


- 実施例 170 で得た N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミドを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.73-1.85 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.56-2.72 (6H, m), 2.96 (7H, m), 3.21-3.37 (4H, m), 5.94 (1H, m), 7.07-7.28 (5H, m), 7.75 (2H, m).

10 実施例 172

4-オキソ-N-(4-フェニルブチル)-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミド

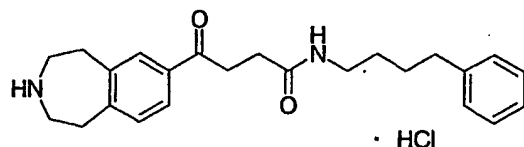


- 参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54-1.70 (4H, m), 2.60 (4H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.05 (4H, m), 3.24-3.34 (4H, m), 3.69-3.81 (4H, m), 5.73 (1H, m), 7.15-7.32 (6H, m), 7.78 (2H, m).

20 実施例 173

4-オキソ-N-(4-フェニルブチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド 塩酸塩



実施例 172 で得た 4-オキソ-N-(4-フェニルブチル)-4-[3-(トリフルオロ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

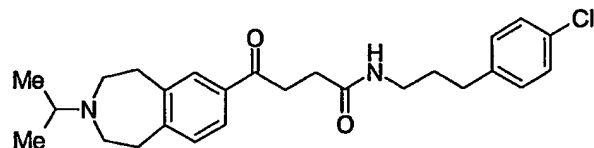
201

アセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] を用いて、
実施例 1 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として
得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.54-1.65 (4H, m), 2.48-2.61 (5H, m), 3.01 (8H, m),
5 3.26-3.49 (4H, m), 5.79 (1H, m), 7.11-7.28 (6H, m); 7.73 (2H, m).

実施例 1 7 4

N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-オキソ-4-(3-イソプロピル-2,3,4,5-
テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド

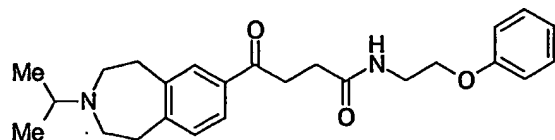


10 実施例 1 7 1 で得た N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-オキソ-4-
(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド 塩酸塩
を用いて、実施例 1 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末と
して得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.03 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.77 (2H, m), 2.57-2.66 (9H,
15 m), 2.96 (4H, m), 3.23-3.34 (4H, m), 5.92 (1H, m), 7.07-7.28 (5H, m),
7.75 (2H, m).

実施例 1 7 5

4-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-
4-オキソ-N-(2-フェノキシエチル)-ブタンアミド



20 実施例 1 6 9 で得た 4-オキソ-N-(2-フェノキシエチル)-4-(2,3,4,5-テト
ラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミドを用いて、実施例 1 7
と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.65 (7H, m), 2.95 (4H, m),
25 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.67 (2H, q, J = 5.1 Hz), 4.04 (2H, t, J = 4.8
Hz), 6.23 (1H, m), 6.89, (3H, m), 7.24 (3H, m), 7.71 (2H, m).

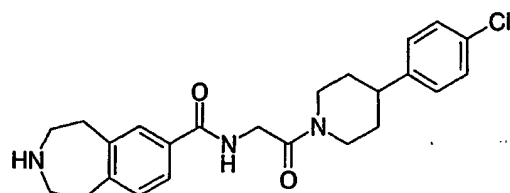
WO 01/87834

PCT/JP01/04015

202

実施例 176

N-[2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキシエチル]-2,3,4,5-
テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-カルボキサミド トリフルオロ酢酸
塩

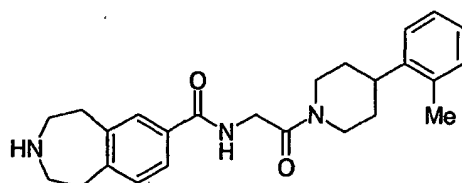


5

参考例 22 で得た 2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキシエ
チルアミン 塩酸塩を用いて、実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。
MS (APCI) (M+1) : 426.

実施例 177

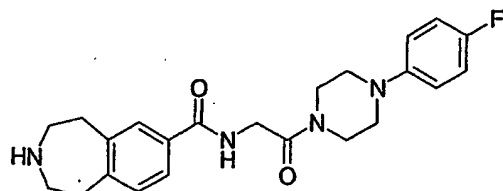
10 N-[2-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキシエチル]-2,3,4,5-
テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-カルボキサミド トリフルオロ酢酸
塩



15 参考例 23 で得た 2-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキシエ
チルアミン 塩酸塩を用いて、実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。
MS (APCI) (M+1) : 406.

実施例 178

20 N-[2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキシエチル]-
2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-カルボキサミド トリフル
オロ酢酸塩



WO 01/87834

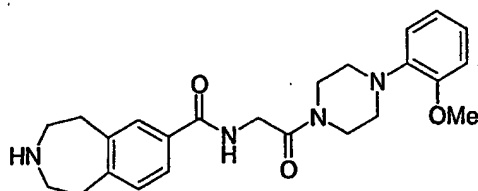
PCT/JP01/04015

203

参考例 2 4 で得た 2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソ
 エチルアミン 2 塩酸塩を用いて、実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。
 MS (APCI) (M+1) : 411.

実施例 1 7 9

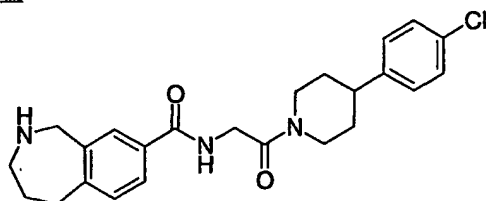
- 5 N-[2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチル]-
 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-カルボキサミド トリフル
 オロ酢酸塩



- 10 参考例 2 5 で得た 2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソ
 エチルアミン 2 塩酸塩を用いて、実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。
 MS (APCI) (M+1) : 423.

実施例 1 8 0

- 15 N-[2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル]-2, 3, 4, 5-
 テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボキサミド トリフルオロ酢酸
 塩



- 20 参考例 2 2 で得た 2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエ
 チルアミン 塩酸塩を用いて、実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。
 MS (APCI) (M+1) : 426.

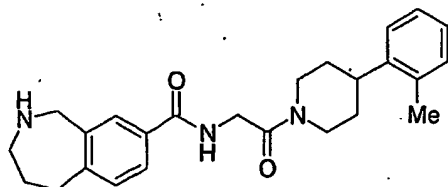
実施例 1 8 1

- N-[2-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル]-2, 3, 4, 5-
 テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボキサミド トリフルオロ酢酸
 塩

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

204

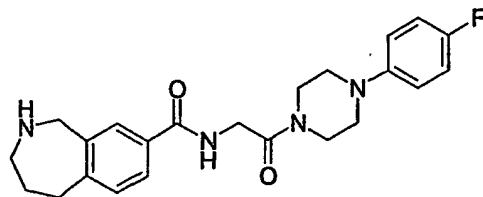


参考例 2 3 で得た 2-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルアミン 塩酸塩を用いて、実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1) : 406.

5 実施例 1 8 2

N-[2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩



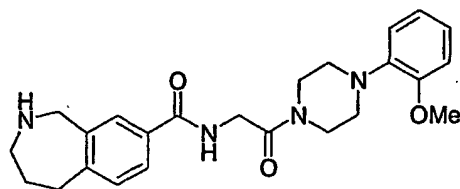
10 参考例 2 4 で得た 2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルアミン 2 塩酸塩を用いて、実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1) : 411.

実施例 1 8 3

N-[2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチル]-

15 2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩



参考例 2 5 で得た 2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルアミン 2 塩酸塩を用いて、実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

20 MS(APCI) (M+1) : 423.

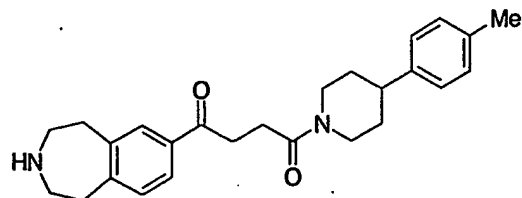
実施例 1 8 4

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

205

4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン



1) 参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-
5 テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12
と同様の操作を行うことにより、4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニ
ル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-
ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンを無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.55-2.01 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.57-2.91 (4H, m),
10 2.97-3.27 (5H, m), 3.34 (2H, t, J=6.4Hz), 3.66-3.84 (4H, m), 4.05-4.19
(1H, m), 4.67-4.83 (1H, m), 7.04-7.30 (5H, m), 7.80-7.91 (2H, m).

融点: 132-134 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

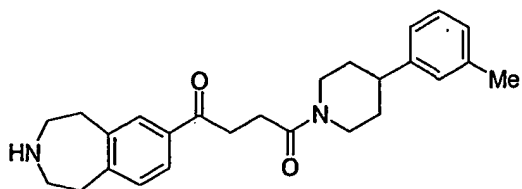
2) 上記 1) で得た 4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキ
ソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼ
15 ピン-7-イル]-1-ブタノンをを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことによ
り、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47-2.00 (5H, m), 2.33 (3H, s), 2.55-3.04 (12H, m),
3.06-3.26 (1H, m), 3.35 (2H, t, J=6.8Hz), 4.04-4.20 (1H, m), 4.68-4.85
(1H, m), 7.05-7.24 (5H, m), 7.74-7.84 (2H, m).

20 融点: 115-116 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

実施例 185

4-[4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒ
ドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン



WO 01/87834

PCT/JP01/04015

206

- 1) 参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-
テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12
と同様の操作を行うことにより、4-[4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジニ
ル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-
5 ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンを無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55-2.01 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.56-2.93 (4H, m),
2.98-3.27 (5H, m), 3.34 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.67-3.84 (4H, m), 4.05-4.20
(1H, m), 4.68-4.83 (1H, m), 6.96-7.10 (3H, m), 7.14-7.31 (2H, m),
7.80-7.92 (2H, m).

- 10 融点: 128-129 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

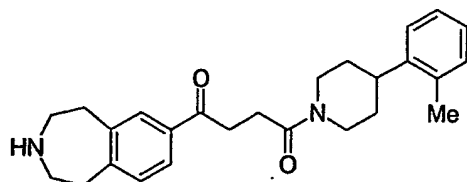
2) 上記 1) で得た 4-[4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキ
ソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼ
ピン-7-イル]-1-ブタノンをを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことによ
り、表題化合物を無色粉末として得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45-2.00 (5H, m), 2.34 (3H, s), 2.56-3.03 (12H, m),
3.05-3.26 (1H, m), 3.35 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.05-4.20 (1H, m), 4.69-4.85
(1H, m), 6.95-7.08 (3H, m), 7.14-7.23 (2H, m), 7.74-7.83 (2H, m).

融点: 91-93 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

実施例 186

- 20 4-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒ
ドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン



- 1) 参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-
テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12
25 と同様の操作を行うことにより、4-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニ
ル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

207

ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンを無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47-1.95 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.58-2.77 (1H, m), 2.80-3.30 (8H, m), 3.35 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.65-3.85 (4H, m), 4.07-4.23 (1H, m), 4.72-4.87 (1H, m), 7.10-7.32 (5H, m), 7.80-7.92 (2H, m).

5 融点: 145-147 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

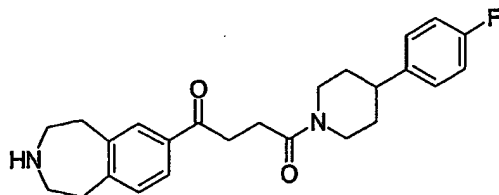
2) 上記1) で得た 4-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンをを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-1.96 (5H, m), 2.37 (3H, s), 2.57-2.76 (1H, m), 2.79-3.28 (12H, m), 3.36 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.08-4.24 (1H, m), 4.72-4.87 (1H, m), 7.05-7.23 (5H, m), 7.75-7.84 (2H, m).

融点: 93-95 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

実施例 187

15 4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン



1) 参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより、4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンを無色粉末として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53-2.01 (4H, m), 2.57-2.90 (4H, m), 2.97-3.28 (5H, m), 3.34 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.65-3.84 (4H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.68-4.84 (1H, m), 6.95-7.07 (2H, m), 7.10-7.32 (3H, m), 7.80-7.90 (2H, m).

融点: 105-108 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

208

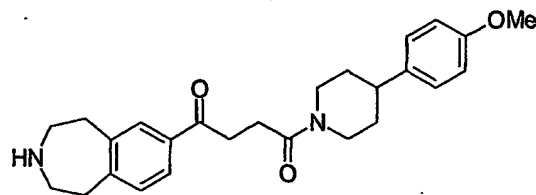
2) 上記1) で得た 4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: : 1.47-2.00 (5H, m), 2.57-2.90 (4H, m), 2.98 (8H, br), 3.07-3.27 (1H, m), 3.35 (2H, t, J=6.8Hz), 4.06-4.21 (1H, m), 4.70-4.86 (1H, m), 6.94-7.07 (2H, m), 7.10-7.24 (3H, m), 7.74-7.84 (2H, m).

融点: 127-128 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

実施例 188

10 4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン



1) 参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12
15 と同様の操作を行うことにより、4-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンを無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.74 (2H, m), 1.80-1.97 (2H, m), 2.59-2.78 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=6.6Hz), 3.00-3.09 (4H, m), 3.12-3.24 (1H, m), 3.34
20 (2H, t, J=6.6Hz), 3.67-3.83 (7H, m), 4.07-4.16 (1H, m), 4.71-4.80 (1H, m), 6.86 (2H, d, J=8.6Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6Hz), 7.23-7.30 (1H, m), 7.80-7.90 (2H, m).

融点: 130-131 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

2) 上記1) で得た 4-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼ
25 ピン-7-イル]-1-ブタノンを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことによ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

209

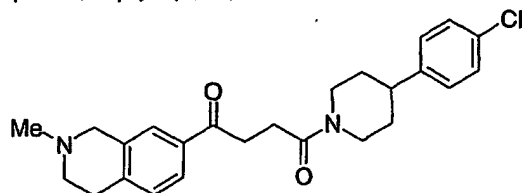
り、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51-1.97 (5H, m), 2.58-2.77 (2H, m), 2.83 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.97 (8H, br), 3.10-3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.80 (3H, s), 4.07-4.18 (1H, m), 4.73-4.83 (1H, m), 6.86 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$),
 5 7.13 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.76-7.83 (2H, m).

融点: 99-100 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

実施例 189

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-4-オキソ-1-ブタノン



10

実施例 13 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ブタン-1-オンを用いて、実施例 16 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

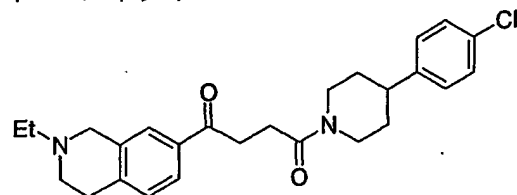
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.67-2.70 (4H, m), 2.82 (2H, t, $J = 6.4\text{ Hz}$), 2.97 (2H, t, $J = 5.4\text{ Hz}$), 3.23 (1H, m), 3.34 (2H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$), 3.62 (2H, s), 4.13 (1H, d, $J = 15.6\text{ Hz}$), 4.76 (1H, d, $J = 12\text{ Hz}$), 7.11-7.31 (5H, m), 7.71-7.81 (2H, m).

15

融点: 139-140 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 190

20 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-4-オキソ-1-ブタノン



実施例 13 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ブタン-1-オンを用いて、実

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

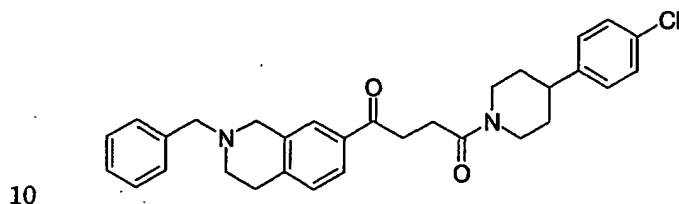
210

施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.62 (2H, m), 1.89 (2H, m),
2.57-2.79 (6H, m), 2.82 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.97 (2H, t, $J = 5.4$ Hz),
3.23 (1H, m), 3.34 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.62 (2H, s), 4.13 (1H, d, $J =$
5 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7.11-7.31 (5H, m), 7.71-7.81 (2H, m).
融点: 115-116 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 191

1-(2-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-4-[4-(4-クロロ
フェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブタノン



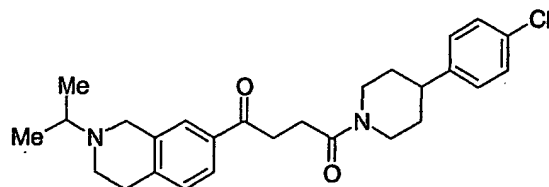
実施例 13 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ
-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ブタン-1-オンを用いて、実
施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.58-2.80 (6H, m), 2.95
15 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.23 (1H, m), 3.34 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.67 (2H,
s), 3.70 (2H, s), 4.13 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 12$ Hz),
7.11-7.41 (10H, m), 7.62-7.80 (2H, m).

融点: 102-103 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 192

20 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2-イソプロピル-1,2,3,4-テ
トラヒドロ-7-イソキノリニル)-4-オキソ-1-ブタノン



実施例 13 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ
-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ブタン-1-オンを用いて、実

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

211

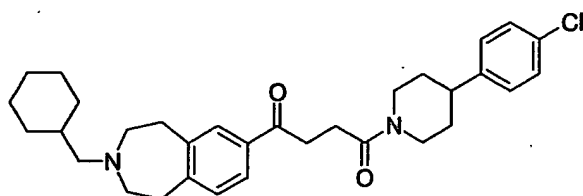
実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.62 (2H, m), 1.89 (2H, m),
2.59–2.95 (9H, m), 3.18 (1H, m), 3.34 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.77 (2H, s),
4.13 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7.11–7.31 (5H, m),
7.73–7.80 (2H, m).

融点: 113–115 °C (結晶化溶媒: エタノール–ジイソプロピルエーテル)

実施例 193

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(3-シクロヘキシルメチル-
2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソブタン-1-オ
ン



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-
1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用い
て、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末とし
て得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (2H, m), 1.24 (4H, m), 1.47–1.94 (10H, m), 2.23
(2H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.58–2.80 (5H, m), 2.94 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.96
(4H, m), 3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.13 (1H, m), 4.76 (1H,
m), 7.35–7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 140–141 °C (結晶化溶媒: エタノール–ジイソプロピルエーテル)

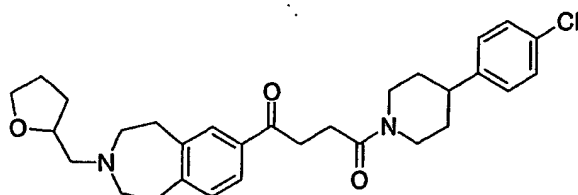
実施例 194

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(テトラヒドロ-
2-フランイルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-
ブタノン

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

212



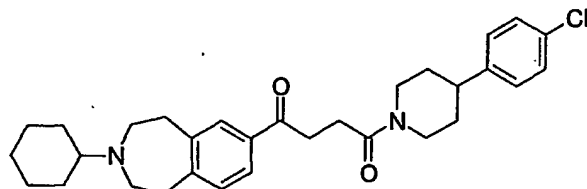
実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-
1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用い
て、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末とし
て得た。

MS (ESI) (M+H): 509.

融点: 123-125 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 195

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-シクロヘキシル-2,3,4,5-
テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタノン



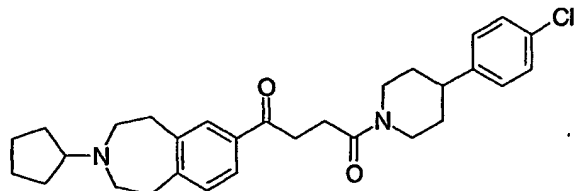
実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-
1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用い
て、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末とし
て得た。

MS (ESI) (M+H): 507.

融点: 128-130 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 196

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-シクロペンチル-2,3,4,5-
テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタノン



WO 01/87834

PCT/JP01/04015

213

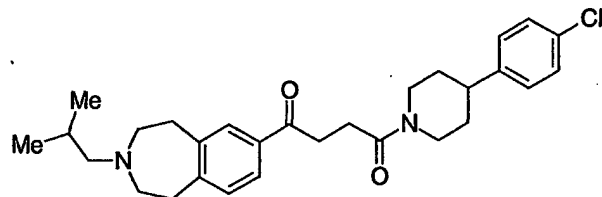
実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55-1.69 (5H, m), 1.83 (3H, m), 2.59-3.03 (17H, m), 3.17 (1H, m), 3.35 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.13 (1H, m), 4.76 (1H, m), 7.35-7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 160-162 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 197

- 10 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-イソブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタノン



- 15 実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (6H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.62 (4H, m), 1.89 (3H, m), 2.21 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 2.60-2.74 (6H, m), 2.79 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.95 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.13 (1H, m), 4.76 (1H, m), 7.35-7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 137-138 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

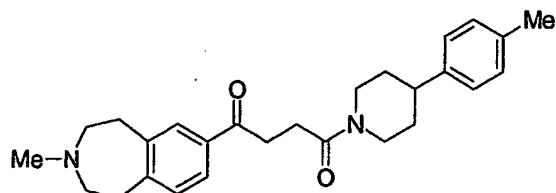
実施例 198

4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタノン

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

214



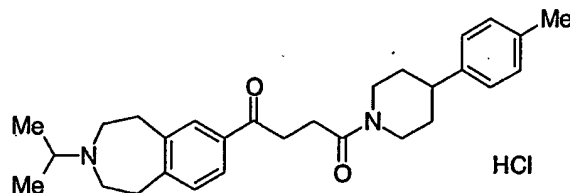
- 実施例 184 で得た 4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 16 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.66 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.65 (6H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.95 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.13 (1H, m), 4.76 (1H, m), 7.35-7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

- 10 融点: 111-112 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 199

1-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブタノン 塩酸塩



- 15 実施例 184 で得た 4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (7H, m), 1.56 (1H, m), 1.78 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.73 (2H, m), 2.94-3.64 (7H, m), 4.05 (1H, m), 4.46 (1H, m), 7.12 (4H, s), 7.40 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.83 (2H, m).

融点: 180 °C (decomp.) (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

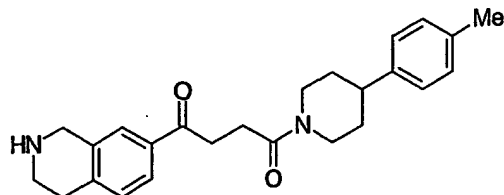
実施例 200

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

215

4-[4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ブタン-1-オン

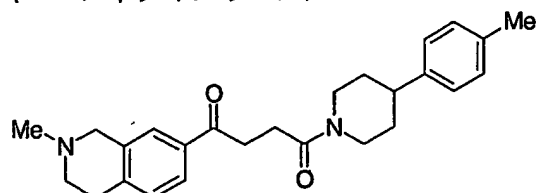


参考例 15 で得た 4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル]ブタン酸を用いて、実施例 12 および実施例 13 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.63 (2H, m), 1.95 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.59-2.72 (3H, m), 2.82 (4H, m), 2.97 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.17 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.08 (2H, s), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz),
 10 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.11-7.20 (5H, m), 7.71-7.81 (2H, m).

融点: 119-120 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 201

4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-4-オキソ-1-ブタノン



15 実施例 200 で得た 4-[4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ブタン-1-オンを用いて、実施例 16 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.62 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.60-2.73 (4H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.97 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.23 (1H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.62 (2H, s), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.11-7.31 (5H, m), 7.71-7.81 (2H, m).

WO 01/87834

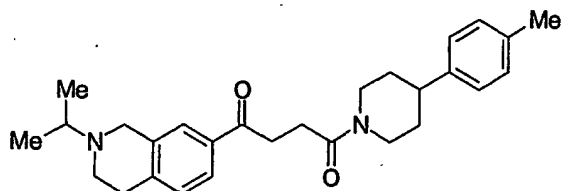
PCT/JP01/04015

216

融点： 97-99 °C (結晶化溶媒： エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 202

1-(2-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブタノン



5

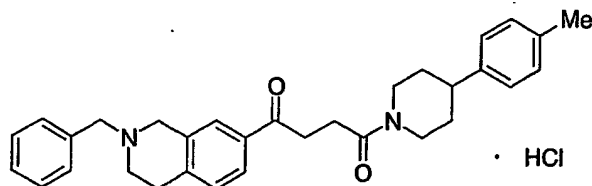
実施例 200 で得た 4-[4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ブタン-1-オンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.15 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.62 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.65-2.95 (9H, m), 3.18 (1H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.77 (2H, s), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.11-7.31 (5H, m), 7.73-7.80 (2H, m).

融点： 78-80 °C (結晶化溶媒： エタノール-ジイソプロピルエーテル)

15 実施例 203

1-(2-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブタノン 塩酸塩



20 実施例 200 で得た 4-[4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ブタン-1-オンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.36 (1H, m), 1.56 (1H, m), 1.78 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.73 (2H, m), 3.08-3.43 (8H, m), 3.67 (1H, m), 4.05

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

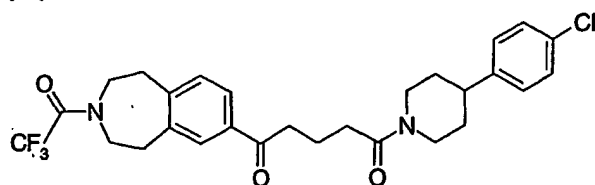
217

(1H, m), 4.46 (4H, m), 7.12 (4H, s), 7.41 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (3H, m), 7.67 (2H, m), 7.86 (2H, m).

融点: 72 °C (decomp) (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 204

- 5 5-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-5-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ペンタノン

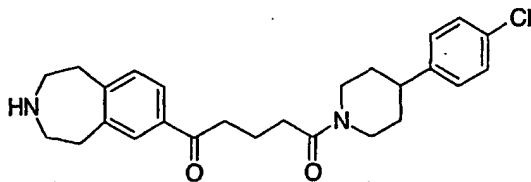


- 10 2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピンを用いて、参考例 15 および実施例 12 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.57 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.49 (2H, m), 2.58-2.76 (2H, m), 3.01-3.17 (7H, m), 3.75 (4H, m), 4.04 (1H, m), 4.79 (1H, m), 7.11 (2H, m), 7.28 (3H, m), 7.82 (2H, m).

15 実施例 205

- 5-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-5-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ペンタノン



- 20 実施例 204 で得た 5-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-5-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ペンタノンを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.57 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.58-2.75 (2H, m), 2.96 (8H, m), 3.10 (3H, m), 4.04 (1H, m), 4.79

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

218

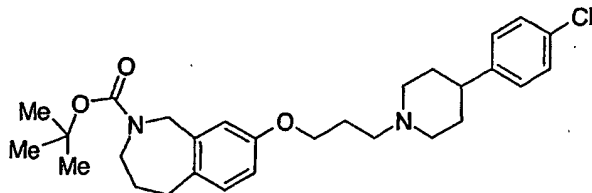
(1H, m), 7.11 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.28 (2H, m), 7.73 (2H, m).

FABMS (pos) 439 [M+H]⁺.

融点: 112-113 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 206

- 5 tert-ブチル 8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-
1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボキシレート



- 参考例 27 で得た tert-ブチル 8-ヒドロキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-
2-ベンズアゼピン-2-カルボキシレート (1.00g, 3.80mmol)、3-ブromo-1-ク
10 ロロプロパン (0.451ml, 4.56mmol) と炭酸カリウム (2.62g, 19.0mmol) の
ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液を 80°C で 3 時間攪拌した。得られる溶液
に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。
溶媒を減圧下濃縮後、得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー
(展開溶媒; 酢酸エチル) により精製した。得られた油状物、および 4-(4-ク
15 ロロフェニル)ピペリジン (882mg, 3.80mmol)、炭酸カリウム (2.62g,
19.0mmol)、ヨウ化ナトリウム (569mg, 3.80mmol) のジメチルホルムアミド
(10ml) 溶液を 80°C で 3 時間攪拌した。得られる溶液に酢酸エチルを加え、
飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、
得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサ
20 ン: 酢酸エチル=3:1) により精製して、表題化合物 (1.25g) を得た。
¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (9H, s), 1.72-1.82 (6H, m), 1.96-2.05 (4H, m),
2.48-2.58 (3H, m), 2.88 (2H, m), 3.03-3.09 (2H, m), 3.66 (2H, m), 4.01
(2H, m), 4.32-4.39 (2H, m), 6.66-6.75 (2H, m), 7.01-7.05 (1H, m), 7.15
(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.6 Hz).

- 25 実施例 207

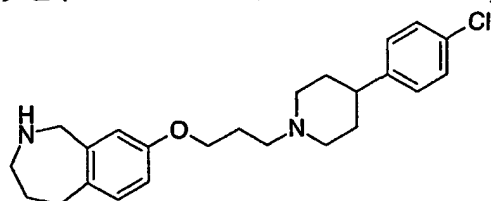
8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テト

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

219

ラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン



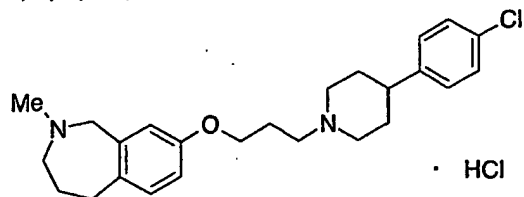
実施例 206 で得た tert-ブチル 8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリ
ジニル]プロポキシ]-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボ
キシレート (1.10g, 2.20mmol) のトリフルオロ酢酸 (10ml) 溶液を 1 時間攪
5 拌後、減圧下濃縮した。得られた油状物に酢酸エチルを加え、炭酸カリウム
水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧
下濃縮後、得られた残査をヘキサンにより粉末として、表題化合物 (682mg)
を得た。

10 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.57-2.03 (10H, m), 2.43 (3H, m), 2.78 (2H, m), 3.00
(4H, m), 3.72 (2H, m), 3.96 (2H, m), 6.55-6.70 (2H, m), 7.02 (1H, d, J
= 8.0 Hz), 7.24-7.36 (4H, m).

融点: 97-99 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル-ヘキサン)

実施例 208

15 8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2-メチル-
2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 塩酸塩



実施例 207 で得た 8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロ
ポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 16
20 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ : 1.71-1.80 (6H, m), 1.96-2.07 (4H, m), 2.31
(3H, s), 2.45-2.57 (3H, m), 2.81 (2H, m), 2.98-3.09 (4H, m), 3.75 (2H,
s), 3.99 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.65-6.71 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 7.2
Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.7 Hz).

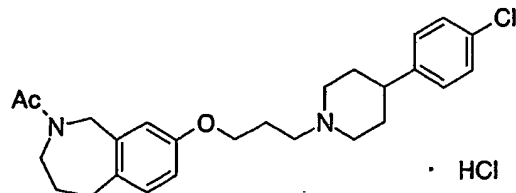
WO 01/87834

PCT/JP01/04015

220

実施例 209

2-アセチル-8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-
2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 塩酸塩

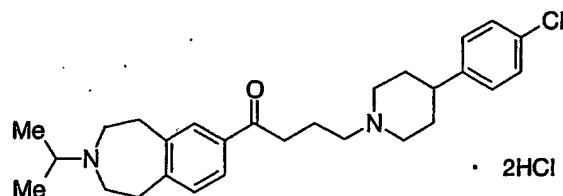


- 5 実施例 207 で得た 8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロ
ポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンと無水酢酸を用いて、
実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末と
して得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.84 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.47-2.62
10 (4H, m), 2.75-2.95 (5H, m), 3.24 (2H, m), 3.70-3.82 (4H, m), 4.09 (2H,
m), 4.57 (2H, m), 6.72-6.90 (2H, m), 7.09 (1H, m), 7.21-7.30 (4H, m).

実施例 210

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テ
トラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン 2 塩酸塩



15

実施例 34 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-
(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、
実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得
た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.02 (6H, d, J = 6.6Hz), 1.62-1.74 (6H, m), 1.93-2.05
(4H, m), 2.44 (2H, t like), 2.63-2.67 (2H, m), 2.89-3.05 (10H, m),
7.09-7.27 (5H, m), 7.72-7.75 (2H, m).

融点 : 236 °C (decomp) (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ヘキサン)

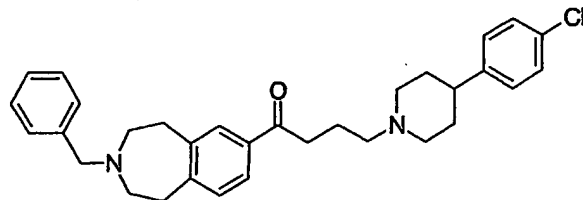
実施例 211

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

221

1-(3-ベンジル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-ブタノン



実施例 3 4 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-

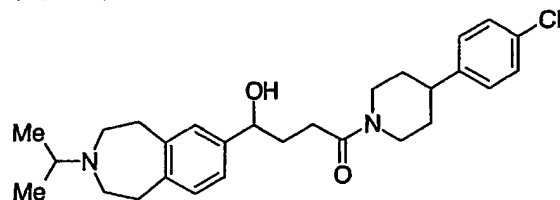
5 (2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 1 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-1.79 (6H, m), 1.96-2.08 (4H, m), 2.43 (2H, t like), 2.61-2.65 (2H, m), 2.94-3.04 (9H, m), 3.63 (2H, s), 7.09-7.36 (10H, m), 7.71-7.75 (2H, m).

融点: 99-100 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 2 1 2

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタノール



15

実施例 3 0 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタノン (0.50 g, 1.07 mmol) のメタノール (20 mL) 懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム (81 mg, 2.14 mmol) を添加して、室温で 30 分間攪拌した。

20 反応溶液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル-水で分配した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、表題化合物を非晶状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (6H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 1.54-1.63 (2H, m), 1.85-1.91 (2H, br m), 2.05-2.17 (2H, m), 2.54 (2H, t like), 2.66-2.78 (6H, m),

WO 01/87834

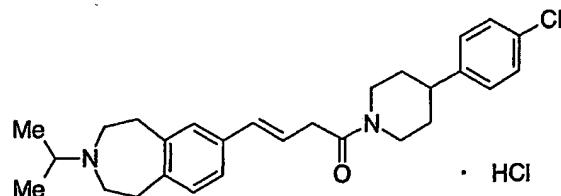
PCT/JP01/04015

222

2.89-2.93 (5H, m), 3.12 (1H, m), 3.95 (1H, br d), 4.72-4.85 (2H, m),
7.04-7.14 (5H, m), 7.30-7.31 (2H, m).

実施例 2 1 3

7-[(E)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブテニル]-
5 3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 塩酸塩

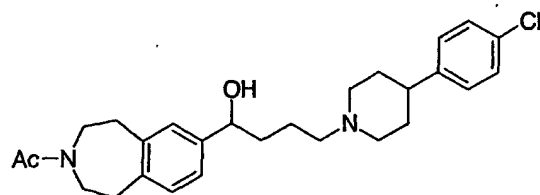


実施例 2 1 2 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-イ
ソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ
-1-ブタノール (0.14g, 0.30 mmol) および p-トルエンスルホン酸 一水和物
10 (0.03g, 0.16mmol) のトルエン (10 mL) 溶液を 24 時間加熱還流した。反応溶
液を減圧下濃縮し、得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展
開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、表題化合物のフリー
塩基体 0.09 g を無色非晶状粉末として得た。得られた粉末を酢酸エチルに溶
解し、氷冷下に 4 N 塩酸-酢酸エチルで処理して、表題化合物 0.04 g を無色
15 非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.02 (6H, d, J = 6.6Hz), 1.50-1.71 (2H, m), 1.86-1.92
(2H, m), 2.57-2.72 (6H, m), 2.87-3.00 (5H, m), 2.64 (1H, m), 3.34 (2H,
d, J = 6.2Hz), 4.01-4.07 (1H, br d like), 4.78-4.85 (1H, br d like),
6.26-6.37 (1H, m), 6.46 (1H, d, J = 16.2Hz), 7.05-7.29 (7H, m).

20 実施例 2 1 4

1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-
(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-ブタノール



実施例 3 3 で得た 1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

223

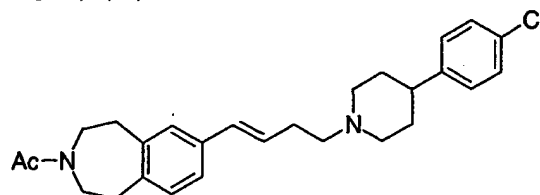
ピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-ブタノンを用いて、実施例 2 1 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50-2.27 (14H, m), 2.42-2.60 (3H, m), 2.85-2.97 (4H, m), 3.01-3.10 (1H, m), 3.23-3.32 (1H, m), 3.47-3.82 (4H, m), 4.64 (1H, brd, J = 5.4Hz), 7.05-7.30 (7H, m).

融点 : 113-114 °C (結晶化溶媒 : ジエチルエーテル)

実施例 2 1 5

3-アセチル-7-[(E)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-ブテニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン



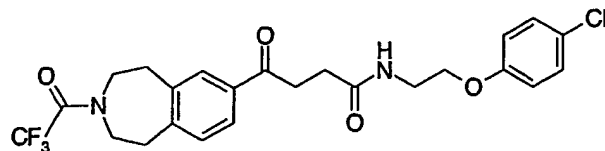
実施例 2 1 4 で得た 1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-ブタノールを用いて、実施例 2 1 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.57-1.90 (4H, m), 2.04-2.17 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.39-2.58 (5H, m), 2.84-2.95 (4H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.52-3.61 (2H, m), 3.68-3.77 (2H, m), 6.13-6.27 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 15.7Hz), 7.03-7.20 (5H, m), 7.23-7.30 (2H, m).

融点 : 153-155 °C (結晶化溶媒 : ジエチルエーテル)

実施例 2 1 6

N-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミド



参考例 1 6 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

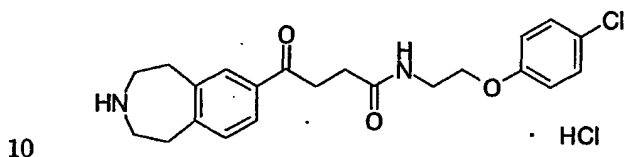
224

ラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸と参考例26で得た2-(4-クロロフェノキシ)エチルアミンを用いて、実施例12と同様の操作を行うことにより表題化合物を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.65 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.02 (4H, m), 3.32 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.62-3.69 (4H, m), 3.78 (2H, m), 3.97 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.24 (1H, m), 6.81 (2H, m), 7.22-7.28 (3H, m), 7.78 (2H, m).

実施例217

N-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド 塩酸塩

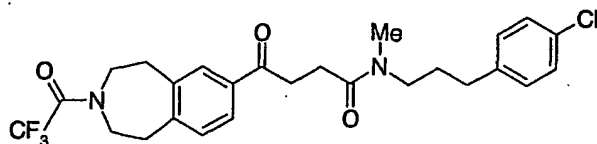


実施例216で得たN-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミドを用いて、実施例13と同様の操作を行うことにより表題化合物を非晶状粉末として得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 2.02 (1H, m), 2.65 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.99 (8H, m), 3.33 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.66 (2H, m), 3.97 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.31 (1H, m), 6.81 (2H, m), 7.16-7.27 (3H, m), 7.70 (2H, m).

実施例218

20 N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-N-メチル-4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミド



25 3-(4-クロロフェニル)プロピルアミン (1.69 g, 9.96 mmol)と37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.811 ml, 10.0 mmol)をギ酸 (10 ml)中、100℃で7時間加熱攪拌した。得られる混合液を室温に冷却後、ギ酸を留去し、8N水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽

WO 01/87834

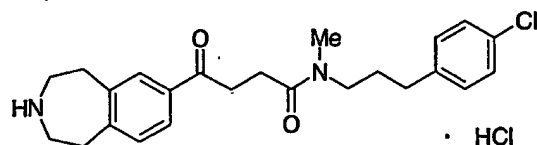
PCT/JP01/04015

225

和 NaCl 水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣、参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-8-イル]ブタン酸 (3.4 g, 9.96 mmol) とトリエチルアミン (1.39 ml, 9.96 mmol) をジメチルホルムアミド (5 ml) 中室温で 30 分攪拌し、0℃に冷却後、シアノリン酸ジエチル (1.51 ml, 9.96 mmol) を加えた。得られる混合液を 1 時間攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: ヘキサン=1:1) で精製し、表題化合物 1.44 g を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.86 (2H, m), 2.57-2.80 (4H, m), 3.05 (7H, m), 3.30-3.36 (4H, m), 3.77-3.79 (4H, m), 7.10-7.33 (5H, m), 7.76 (2H, m).
実施例 219

N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-N-メチル-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド 塩酸塩



実施例 218 で得た N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-N-メチル-4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミドを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより表題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 1.76-2.05 (3H, m), 2.51-2.68 (6H, m), 3.00 (7H, m), 3.24-3.41 (4H, m), 3.90 (2H, m), 7.07-7.30 (5H, m), 7.76 (2H, m).

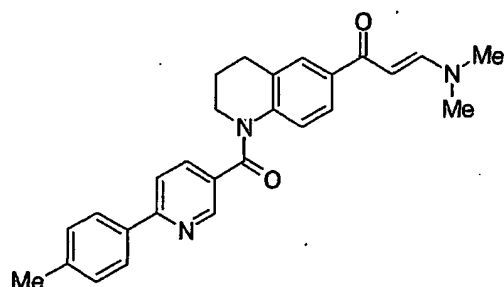
実施例 220

(E)-3-(ジメチルアミノ)-1-[1-[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-2-プロペン-1-オン

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

226



- 1) 6-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンと 6-(4-メチルフェニル)ニコチン酸を用いて、参考例 5 と同様の操作を行うことにより、1-[1-[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]エタノンを淡黄色粉末として得た。

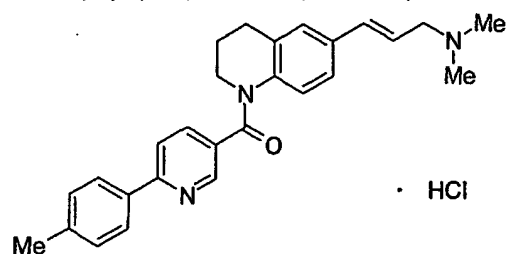
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.00 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.93 (2H, dd, J=6.3 and 6.6Hz), 3.83 (2H, dd, J=6.1 and 6.3Hz), 7.00 (1H, d, J=9.3Hz), 7.30 (2H, d, J=8.1Hz), 7.52 (1H, dd, J=1.5 and 8.3Hz), 7.83 (2H, m), 7.95 (1H, d, J=8.3Hz), 8.01 (2H, d, J=8.1Hz), 8.59 (1H, m).

- 2) 上記 1) で得た 1-[1-[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]エタノンを用いて、参考例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.00 (2H, tt, J=6.3, 6.3Hz), 2.35 (3H, s), 2.87 (3H, br s), 2.91 (2H, t, J=6.3Hz), 3.11 (3H, br s), 3.83 (2H, t, J=6.3Hz), 5.78 (1H, d, J=12.5Hz), 6.86 (1H, d, J=8.1Hz), 7.30 (2H, d, J=8.3Hz), 7.66 (1H, d, J=12.5Hz), 7.80 (3H, m), 7.94 (1H, d, J=8.3Hz), 8.00 (2H, d, J=8.1Hz), 8.57 (1H, m).

実施例 2 2 1

- (E)-N,N-ジメチル-3-[1-[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-2-プロペン-1-アミン 塩酸塩



WO 01/87834

PCT/JP01/04015

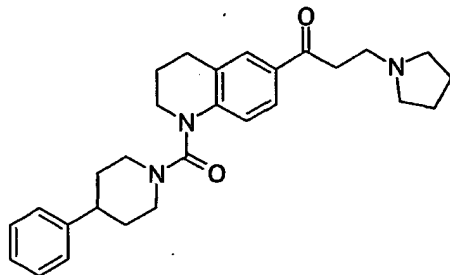
227

実施例 2 2 0 で得た (E)-3-(ジメチルアミノ)-1-[1-[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-2-プロペン-1-オンを用いて、実施例 4 および実施例 5 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を黄色結晶として得た。

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.98 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=6.3Hz), 3.00 (2H, m), 3.79 (2H, t, J=6.3Hz), 5.66 (1H, m), 6.98 (2H, s), 7.24 (1H, s), 7.31 (2H, d, J=8.1Hz), 7.86 (1H, m), 7.96 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8.1Hz), 8.57 (1H, m), 10.42 (1H, br s).

実施例 2 2 2

- 10 1-[1-[(4-フェニル-1-ピペリジニル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-(1-ピロリジニル)-1-プロパノン



参考例 2 8 で得た 1-[(4-フェニル-1-ピペリジニル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンを用いて、参考例 7 および参考例 8 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色液体として得た。

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70 (2H, m), 1.79 (4H, m), 1.84 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.56 (4H, m), 2.69 (1H, m), 2.84 (2H, t, J=6.6Hz), 2.89 (2H, dd, J=7.0 and 8.0Hz), 2.91 (2H, m), 3.14 (2H, dd, J=7.0 and 8.0Hz), 3.64 (2H, t, J=5.8Hz), 4.05 (2H, m), 7.02 (1H, d, J=8.8Hz), 7.19-7.33 (5H, m), 7.73
20 (2H, m).

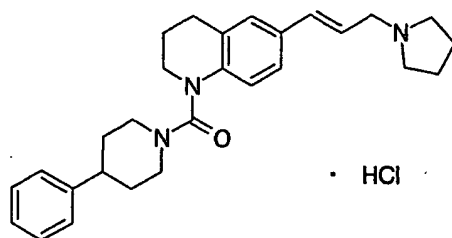
実施例 2 2 3

1-[(4-フェニル-1-ピペリジニル)カルボニル]-6-[(E)-3-(1-ピロリジニル)-1-プロベニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

228



実施例 2 2 2 で得た 1-[1-[(4-フェニル-1-ピペリジニル)カルボニル]-
1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-(1-ピロリジニル)-1-プロパノンを用いて、実施例 4 および実施例 5 と同様の操作を順次行うことにより、表題
5 化合物を黄色非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.70 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.68 (1H, m), 2.79 (2H, m), 2.88 (4H, m), 3.64 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.78 (2H, m), 4.00 (2H, m), 6.32 (1H, m), 6.82 (1H, d, J=15.8Hz), 7.14-7.33 (8H, m), 12.54 (1H, br s).

10

製剤例 1

(1) 実施例 1 で得られた化合物	50 mg
(2) ラクトース	34 mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6 mg
15 (4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20 mg
<hr/>	
計	120 mg

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。
20

製剤例 2

(1) 実施例 5 で得られた化合物	50 mg
(2) ラクトース	34 mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6 mg
25 (4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

229

(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20 mg
------------------------	-------

計	120 mg
---	--------

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

5

参考例 1-1 ラット脳由来 cDNA を用いた PCR 法によるラット SLC-1 受容体 cDNA の増幅

ラット脳由来 poly (A) ⁺RNA (クローンテック社) を鋳型とし、ランダムプライマーを用いて逆転写反応を行なった。逆転写反応は、タカラ RNA PCR ver. 2 キットの試薬を使用した。次にこの逆転写生成物を鋳型として用い、配列番号: 1 および 2 の合成 DNA プライマーを用いて PCR 法による増幅を行なった。合成 DNA プライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の 5' 側に制限酵素 Sal I の認識する塩基配列が付加され、また 3' 側に制限酵素 Spe I の認識する塩基配列が付加されるように、5' 側および 3' 側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。反応液の組成は、cDNA 鋳型 5 μ l、合成 DNA プライマー各 0.4 μ M、0.25 mM dNTPs、pfu (ストラタジーン社) DNA ポリメラーゼ 0.5 μ l および酵素に付属のバッファで、総反応量は 50 μ l とした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) を用い、94℃・60 秒の加熱の後、94℃・60 秒、60℃・30 秒、72℃・150 秒のサイクルを 35 回繰り返し、最後に 72℃で 10 分間反応させた。増幅産物の確認は、0.8% アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

参考例 1-2 PCR 産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入 cDNA 部分の塩基配列の解読による増幅 cDNA 配列の確認

参考例 1-1 で行なった PCR 後の反応産物は 0.8 % の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって DNA を回収した。PCR-ScriptTM Amp SK(+) クローニングキット (ストラタジーン社) の処方に従い、回収した DNA をプラスミドベクター-pCR-Script Amp SK(+) へ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

230

サブクローニングした。これをエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) XL-1 Blue (ストラタジーン) に導入して形質転換した後、cDNA 挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよび X-gal を含む LB 寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、形質転換体 *E. coli* XL-1 Blue/ラット SLC-1 を得た。個々のクローンをアンピシリンを含む LB 培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep (キアゲン社) を用いてプラスミド DNA を調製した。調製した DNA の一部を用いて制限酵素 Sal I および Spe I による切断を行ない、挿入されている受容体 cDNA 断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応は DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社) を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られた 3 クローンの配列を解析し全ての配列が報告されているラット SLC-1 タンパク質 (配列番号: 3) をコードする cDNA 配列 (Lakaye, B. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1401, pp. 216-220 (1998), accession No. AF08650) の 5' 側に Sal I 認識配列が付加し、3' 側に Spe I 認識配列が付加した遺伝子配列と一致することを確認した (配列番号: 4)。

参考例 1-3 ラット SLC-1 発現 CHO 細胞の作製

参考例 1-2 で配列が確認されたラット脳由来の SLC-1 の全長アミノ酸配列をコードし、5' 側に Sal I 認識配列が付加し、また 3' 側に Spe I 認識配列を付加した遺伝子が導入されたプラスミドによって形質転換された *E. coli* のクローンより Plasmid Midi Kit (キアゲン社) を用いてプラスミドを調製し、制限酵素 Sal I および Spe I で切断してインサート部分を切り出した。インサート DNA は電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサート DNA を Sal I および Spe I で切断した動物細胞発現用ベクタープラスミド pAKK0-111H (Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994) 記載の pAKK01.11H と同一のベクタープラスミド) に加え、T4 ライゲース (宝酒造) を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミド pAKK0- SLC-1 を構築した。

pAKK0- SLC-1 で形質転換した *E. coli* DH5 (トローヨーボー) を培養後、Plasmid

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

231

Midi Kit (キアゲン社) を用いて pAKKO- SLC-1 のプラスミド DNA を調製した。これを CellPect Transfection Kit (アマシャムファルマシアバイオテク社) を用い添付のプロトコルに従って CHO dhfr⁻細胞に導入した。10 μ g の DNA をリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24 時間前に 5×10^5 または 1×10^6 5 個の CHO dhfr⁻細胞を播種した 10 cm シャーレに添加した。10% ウシ胎児血清を含む MEM α 培地で 1 日間培養した後、継代し、選択培地である 10% 透析ウシ胎児血清を含む核酸不含 MEM α 培地で培養した。選択培地中で増殖してくる SLC-1 発現 CHO 細胞である形質転換細胞のコロニー 56 クローンを選択した。

参考例 1-4 全長ラット SLC-1 レセプター蛋白質 mRNA の発現量の高い CHO/ SLC-1 細胞株の選択

参考例 1-3 で樹立された CHO/ SLC-1 株 56 クローンの全長ラット SLC-1 レセプター蛋白質 mRNA の発現量を Cytostar T Plate (アマシャムファルマシアバイオテク社) を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/ SLC-1 株の各クローンを Cytostar T Plate の各 well に 2.5×10^4 個ずつ播種して 24 時間培養した後、10% ホルマリンによって細胞を固定した。各 well に 0.25% Triton X-100 を添加して細胞の透過性をあげた後、³⁵S ラベルした配列番号: 5 の riboprobe を加えてハイブリダイズさせた。20 mg/ml の RNaseA を各 well に加えて遊離の riboprobe を消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズした riboprobe の放射活性を Topcounter で測定した。

20 放射活性の高い株が mRNA 発現量が高い。mRNA 発現量の高い 3 クローンの中から、特にクローン番号 44 を主に用いた。

参考例 1-5 ヒト SLC-1 cDNA を含むプラスミドの単離

ヒト胎児脳由来 cDNA library (SUPERScript™ cDNA Library; GIBCOBRL 社) を、Genetrappor cDNA positive selection system (GIBCOBRL 社) のマニュアルに従って、ファージ F1 エンドヌクレアーゼを用いて、DNA に nick を入れた後、エシェリヒア コリ エキソヌクレアーゼ III で消化することにより、1 本鎖ヒト胎児脳由来 cDNA library を調製した。

Kolakowski Jr. ら (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258) の報告に基づいて作製した配列番号: 6 の合成オリゴヌクレオ

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

232

チド (accession No. U71092 の 1434-1451 に相当) の 3' 末端に biotin-14-dCTP を Terminal Deoxynucleotidyl Transferase を用いて付加し、biotin 化オリゴヌクレオチドを調製した。反応液の組成、反応時間はマニュアルに従った。

- 5 1 本鎖ヒト胎児脳由来 cDNA library 4 μ g を 95°C で 1 分保温した後、氷上で急冷し、biotin 化オリゴヌクレオチド 20 ng を加え、37°C で 1 時間、添付ハイブリダイゼーションバッファーでハイブリダイズした。ストレプトアビジンビーズを加え、MAGNA-SEP Magnetic Particle Separator (GIBCOBRL 社) を用いて、biotin 化オリゴヌクレオチドにハイブリダイズした 1 本鎖ヒト胎
- 10 児脳由来 cDNA を単離し、Kolakowski Jr. らの報告 (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258) に基づいて作製した配列番号 : 7 の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092 の 1011-1028 に相当) 50ng をプライマーにしてマニュアルに従って相補鎖を合成し、2 本鎖プラスミドとした。
- 15 参考例 1-6 単離したヒト SLC-1 cDNA を含むプラスミドの塩基配列の決定
 参考例 1-5 で得られたプラスミドを ELECTROMAX™DH10B™Cells にエレクトロポレーション法で導入して形質転換した後、cDNA 挿入断片を持つクローンをアンピシリン及び X-gal を含む LB 寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝でつついて分離し、形質転換体 E. coli,
- 20 DH10B/hSLC-1 を得た。個々のクローンをアンピシリンを含む LB 培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep (キアゲン社) を用いてプラスミド DNA を精製した。塩基配列決定のための反応は、DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社) を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。その結果、配列番号 : 8 に示す配列が得られた。ここに得られた
- 25 塩基配列がコードするアミノ酸配列 (配列番号 : 9) は、Lakaye らの報告 (Lakaye, B. et al. (1998) Biochem. Biophys. Acta, vol. 1401, pp. 216-220) において、ヒト SLC-1 の配列を含むヒト染色体 DNA 配列 (accession number: Z86090) をもとにしてラット SLC-1 から類推された配列として推定されていたヒト SLC-1 アミノ酸配列とは異なっており、推定配列のさらに 69 及

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

233

び 64 アミノ酸上流に開始コドンである ATG が mRNA 上で存在することを示している。この配列をコードする DNA を含むプラスミドによる形質転換体 *Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8 を IFO および NIBH に寄託した。

参考例 1-7 ヒト胎児脳由来 cDNA を用いた PCR 法によるヒト SLC-1 cDNA の

5 増幅

ジントラップ法によりクローニングされたヒト SLC-1 DNA 配列を含むプラスミドを鋳型とし、配列番号：10 および 11 の合成 DNA プライマーと配列番号：12 および 13 の合成 DNA プライマーを用いて PCR 法による増幅をそれぞれ行なった。前者の増幅 DNA をヒト SLC-1 (S) と、後者の増幅 DNA をヒト SLC-1 (L) と命名した。合成 DNA プライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の 5' 側に制限酵素 Sal I の認識する塩基配列が付加され、また 3' 側に制限酵素 Spe I の認識する塩基配列が付加されるように、5' 側および 3' 側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。ヒト SLC-1 (S) 増幅の反応液の組成は、ヒト SLC-1 DNA 配列を含むプラスミド鋳型 5 μ l、合成 DNA プライマー各 0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNA ポリメラーゼ 0.5 μ l および酵素に付属のバッファで、総反応量は 50 μ l とした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) を用い、94℃・60 秒の加熱の後、94℃・60 秒、57℃・60 秒、72℃・150 秒のサイクルを 25 回繰り返す、最後に 72℃・10 分保温した。また、ヒト SLC-1 (L) 増幅の反応液の組成は、ヒト SLC-1 DNA 配列を含むプラスミド鋳型 5 μ l、合成 DNA プライマー各 0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNA ポリメラーゼ 0.5 μ l および酵素に付属のバッファで、総反応量は 50 μ l とした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) を用い、94℃・60 秒の加熱の後、94℃・60 秒、60℃・60 秒、72℃・3 分のサイクルを 25 回繰り返す、最後に 72℃・10 分保温した。増幅産物の確認は、0.8% アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

参考例 1-8 PCR 産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入 cDNA 部分の塩基配列の解読による増幅 cDNA 配列の確認

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

234

参考例 1-7 で行なった PCR 後の反応産物は 0.8 % の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分をカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって DNA を回収した。PCR-Script™ Amp SK⁽⁺⁾ クローニングキット (ストラタジーン社) の処方に従い、回収した DNA をプラスミドベクター pCR-Script Amp SK⁽⁺⁾ へサブクローニングした。これをエシエリヒア コリ (*Escherichia coli*) DH5 α competent cell (トローボー) に導入して形質転換した後、cDNA 挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよび X-gal を含む LB 寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、ヒト SLC-1 (S) の形質転換体 *E. coli* DH5 α /hSLC-1 (S) とヒト SLC-1 (L) の形質転換体 *E. coli* DH5 α /hSLC-1 (L) を得た。個々のクローンをアンピシリンを含む LB 培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep (キアゲン社) を用いてプラスミド DNA を調製した。調製した DNA の一部を用いて制限酵素 Sal I および Spe I による切断を行ない、挿入されている受容体 cDNA 断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応は DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社) を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られたクローンの配列は、ヒト SLC-1 遺伝子を鋳型として配列番号: 10 および 11 の合成 DNA プライマーで増幅されるべき DNA 配列 (配列番号: 14) およびヒト SLC-1 遺伝子を鋳型として配列番号: 12 および 13 の合成 DNA プライマーで増幅されるべき DNA 配列 (配列番号: 15) にそれぞれ一致した。

参考例 1-9 ヒト SLC-1 (S) 発現 CHO 細胞およびヒト SLC-1 (L) 発現 CHO 細胞の作製

参考例 1-8 で配列が確認されたヒト SLC-1 (S) と、ヒト SLC-1 (L) が導入されたプラスミドによって形質転換された *E. coli* のクローンより Plasmid Midi Kit (キアゲン社) を用いてプラスミドを調製し、制限酵素 Sal I および Spe I で切断してインサート部分を切り出した。インサート DNA は電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

235

このインサート DNA を Sal I および Spe I で切断した動物細胞発現用ベクタープラスミド pAKKO-111H (Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994) 記載の pAKKO1.11H と同一のベクタープラスミド) に加え、T4 ライゲース (宝酒造) を用いてライゲーションを行ない、蛋白発

5. 現用プラスミド pAKKO-hSLC-1 (S) と pAKKO-hSLC-1 (L) を構築した。

pAKKO-hSLC-1 (S) および pAKKO-hSLC-1 (L) で形質転換した *E. coli* DH5 α (トーヨーボー) を培養後、Plasmid Midi Kit (キアゲン社) を用いて pAKKO-hSLC-1 (S) と pAKKO-hSLC-1 (L) のプラスミド DNA を調製した。これを CellPfect Transfection Kit (アマシャムファルマシアバイオテク社) を用い添付のプロトコルに従って CHO dhfr 細胞に導入した。10 μ g の DNA をリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24 時間前に 5×10^5 または 1×10^6 個の CHO dhfr 細胞を播種した 10 cm シャーレに添加した。10% ウシ胎児血清を含む MEM α 培地で 1 日間培養した後、継代し、選択培地である 10% 透析ウシ胎児血清を含む核酸不含 MEM α 培地で培養した。選択培地中で増殖してくるヒト SLC-1 (S) 遺伝子導入 CHO 細胞である形質転換細胞のコロニー 56 クローンおよび、ヒト SLC-1 (L) 遺伝子導入 CHO 細胞である形質転換細胞のコロニー 61 クローンを選択した。

参考例 1-10 ヒト SLC-1 (S) およびヒト SLC-1 (L) mRNA の発現量の高い遺伝子導入細胞株の選択

20 参考例 1-9 で樹立された CHO/hSLC-1 (S) 株 56 クローンおよび CHO/hSLC-1 (L) 株 61 クローンの mRNA の発現量を Cytostar T Plate (アマシャムファルマシアバイオテク社) を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/hSLC-1 (S) 株および CHO/hSLC-1 (L) 株の各クローンを Cytostar T Plate の各 well に 2.5×10^4 個ずつ播種して 24 時間培養した後、10% ホルマリンによって細胞を固定した。各 well に 0.25% Triton X-100 を添加して細胞の透過性をあげた後、 35 S ラベルした配列番号: 16 の riboprobe を加えてハイブリダイズさせた。20 mg/ml の RNaseA を各 well に加えて遊離の riboprobe を消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズした riboprobe の放射活性を Topcounter で測定した。放射活性の高い株が mRNA

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

236

発現量が高い。 mRNA 発現量の高い7クローンの中から、特にクローン番号57を主に用いた。

5 実験例1 被験化合物の GTP γ S バインディングアッセイを用いたアンタゴニスト活性の測定

参考例1-10で得られたヒト SLC-1 発現 CHO 細胞クローン57 および参考例1-4で得られたラット SLC-1 発現 CHO 細胞クローン44を用いて、以下の方法により膜画分を調製した。5 mM EDTA(エチレンジアミン四酢酸)を添加したリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4) にヒト、およびラット SLC-1 発現 CHO 細胞(1x10⁸個)を浮遊させ、遠心した。細胞のペレットにホモジネートバッファー(10 mM NaHCO₃、5 mM EDTA、pH 7.5)を10 ml 加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400×gで15分間遠心して得られた上清をさらに100,000×gで1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2 ml
10 のアッセイバッファー[50 mM Tris-HCl(pH 7.5)、1 mM EDTA、0.1% BSA(ウシ血清アルブミン)、10 mM MgCl₂、100 mM NaCl、1 μ M GDP (グアノシン5'-
15 -二リン酸)、0.25 mM PMSF(フェニルメチルスルホニルフルオリド)、1mg/ml ペプスタチン、20 mg/ml ロイペプチン、10 mg/ml フォスフォラミドン]に懸濁し、100,000×gで1時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び20 ml のアッセイ バッファーに懸濁し、分注後 -80° Cで保存し、使用の都
20 度解凍して用いた。

被験化合物のアンタゴニスト活性の測定は以下の通り実施した。ポリプロピレン製の96穴プレートに、アッセイバッファーで希釈した SLC-1 発現 CHO 細胞膜画分171 μ l を分注した後、DMSO 溶液で希釈した3x10⁻¹⁰M MCH 2 μ l、種々の濃度に希釈した被験化合物溶液2 μ l、および[³⁵S]-Guanosine5'-(γ -thio) triphosphate(第一化学薬品 社製) 25 μ l を、それぞれ添加した(細胞膜終濃度:20 μ g/ml、[³⁵S]-Guanosine5'-(γ -thio) triphosphate 終濃度:0.33nM)。この反応液を25℃で1時間、攪拌しながら反応させた後、グラスフィルター(GF-C)を用いて吸引ろ過し、さらに洗浄液(50mM Tris-HCl 緩衝液 pH7.5) 300 μ l で3回洗浄した。グラスフィルターに液体シンチレーターを
25

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

237

50 ml 添加し、残った放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

結合阻害率 (%) = (化合物と MCH を添加したときの放射活性 - DMSO 溶液を添加したときの放射活性) / (MCH を添加したときの放射活性 - DMSO 溶液を添加したときの放射活性) x 100 として、結合阻害率 (%) から化合物の IC₅₀

5 値を算出した。

結果を以下に示す。

10	化合物番号	阻害活性 (IC ₅₀ 値 : μ M)
	実施例 1	0. 3
	実施例 5	0. 0 2

産業上の利用可能性

化合物 (I)、(I')、(I'')、(I''') およびそれらの塩は、優れた MCH 受容体拮抗作用を有しており、肥満症などの予防・治療剤として有用である。

15

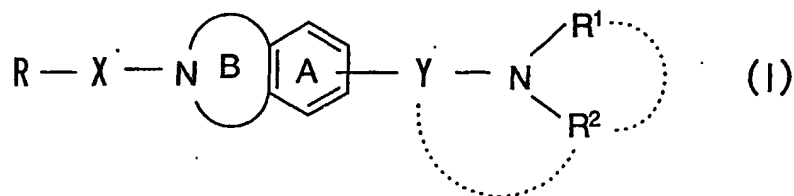
WO 01/87834

PCT/JP01/04015

238

請求の範囲

1. 式

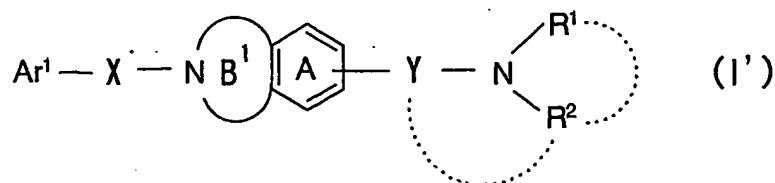


- 5 [式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；
Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；
Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；
A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；
- 10 B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；
R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい] で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。
2. Rが置換基を有していてもよい環状基であり、Xが主鎖の原子数1ないし6のスペーサーであり、R¹およびR²が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とが隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成するか、R²が隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する請求項1記載の剤。
- 20 3. メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である請求項1記載の剤。
- 25 4. 肥満症の予防・治療剤である請求項1記載の剤。
5. 式

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

239



[式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を；

Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；

Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；

- 5 A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；
B¹環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；
R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは
- 10 隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環（ピペリジンを除く）を形成していてもよい。ただし、XがCOであるとき、B¹環がそれぞれさらに置換基を有していてもよいアゼパンまたは4，5-ジヒドロアゼピンでないか、またはAr¹が置換基を有していてもよいビフェニルでない。また、Yは-CO-(C(R_a)H)_{n_a}-（R_aは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、n_aは1ないし10の整数を示す）でなく、アミノ基で置換された2環性含窒素複素環を有しない。]
- 15 で表される化合物またはその塩。
6. Xが主鎖の原子数1ないし6のスペーサーであり、R¹およびR²が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とが隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成するか、R²が隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環（ピペリジンを除く）を形成する請求項5記載の化合物。
- 20
7. Ar¹で示される環状基が芳香族基である請求項5記載の化合物。
- 25
8. 芳香族基が、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素および5ないし10員芳香族複素環から選ばれる2または3個で形成され

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

240

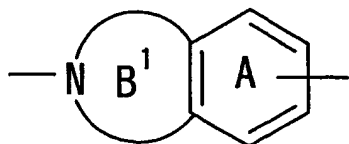
る芳香環集合体から任意の水素原子 1 個を除いた基である請求項 7 記載の化合物。

9. X および Y で示されるスペーサーが、 $-O-$ ； $-S-$ ； $-CO-$ ； $-SO-$ ； $-SO_2-$ ； $-NR^8-$ (R^8 は水素原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルを示す)；および置換基を有していてもよい 2 価の C_{1-6} 非環式炭化水素基から選ばれる 1 ないし 3 個からなる 2 価基である請求項 5 記載の化合物。

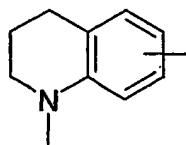
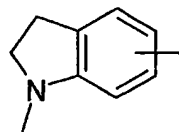
10. X が CO である請求項 5 記載の化合物。

11. Y が置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニレンである請求項 5 記載の化合物。

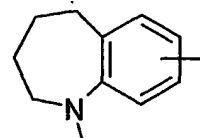
12. 式



で表される基が、



または



15

である請求項 5 記載の化合物。

13. R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する請求項 5 記載の化合物。

14. R^1 および R^2 が C_{1-6} アルキルである請求項 5 記載の化合物。

15. 請求項 5 記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

16. 請求項 5 記載の化合物のプロドラッグ。

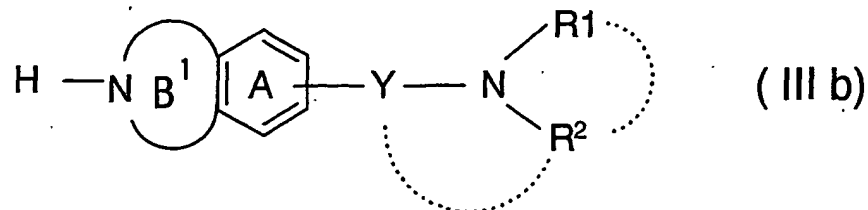
17. 式： Ar^1-X-L (Iib)

[式中、L は脱離基を、その他の記号は請求項 5 記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩と、式

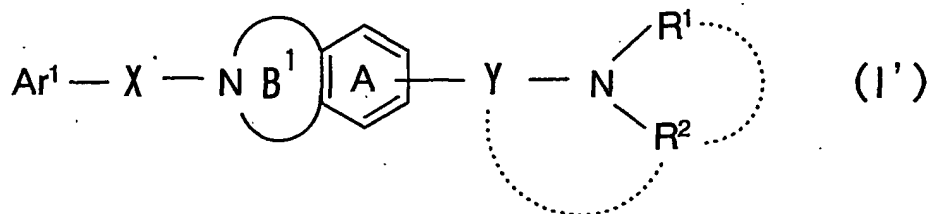
WO 01/87834

PCT/JP01/04015

241

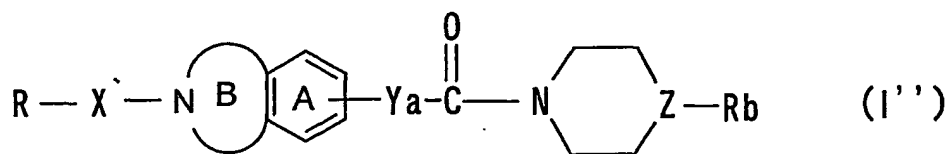


[式中の記号は請求項 5 記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式



- 5 [式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造方法。

18. 式



- [式中、R は水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；
- 10 X は結合手または主鎖の原子数 1 ないし 10 のスペーサーを；
- Y a は主鎖の原子数 1 ないし 5 のスペーサーを；
- A 環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；
- B 環はさらに置換基を有していてもよい 5 ないし 9 員含窒素非芳香族複素環を；
- 15 Z は CH または N を；
- R b は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。ただし、Y a はアミノ基で置換された 2 環性含窒素複素環を有しない。] で表される化合物またはその塩。

- 20 19. R が水素原子である請求項 18 記載の化合物。

20. Y a が $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ ($w1$ および $w2$ は 0 ないし 5 の整数

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

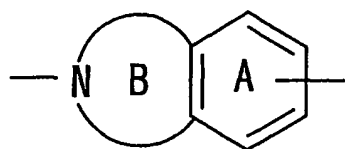
242

を、かつ $w_1 + w_2$ が 0 ないし 5 を示す) である請求項 18 記載の化合物。

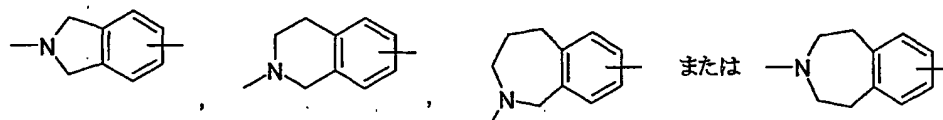
21. Z が CH である請求項 18 記載の化合物。

22. Rb が置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールである請求項 18 記載の化合物。

5 23. 式



で表される基が、



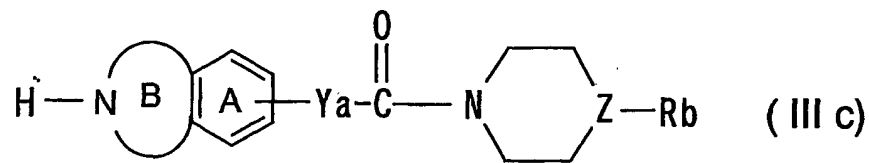
である請求項 18 記載の化合物。

10 24. 請求項 18 記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

25. 請求項 18 記載の化合物のプロドラッグ。

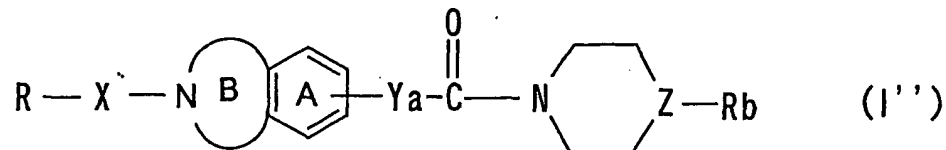
26. 式: $R-X-L$ (IIa)

[式中、L は脱離基を、その他の記号は請求項 18 記載と同意義を示す] で表される化合物またはその塩と、式



15

[式中の記号は請求項 18 記載と同意義を示す] で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式



[式中の記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩の製造方法。

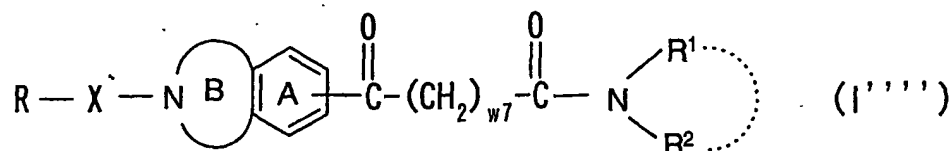
20

27. 式

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

243



[式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；

Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；

5 A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；

B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；

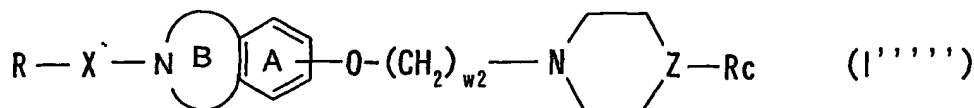
w7は0ないし4の整数を；

10 R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよい。]で表される化合物またはその塩。

28. 請求項27記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

29. 請求項27記載の化合物のプロドラッグ。

15 30. 式



[式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；

Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；

20 A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；

B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；

w2は0ないし5の整数を；

ZはCHまたはNを；

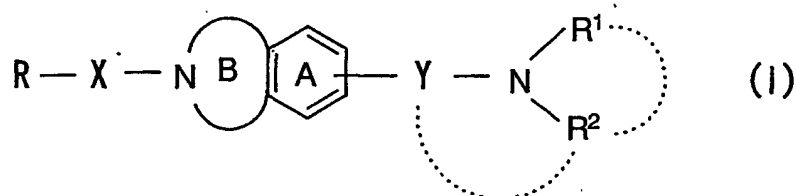
25 R_cは置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]で表される化合物またはその塩。

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

244

31. ZがCHである請求項30記載の化合物。
32. R_cが置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールである請求項30記載の化合物。
33. 請求項30記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。
- 5 34. 請求項30記載の化合物のプロドラッグ。
35. 摂食抑制剤である請求項1記載の剤。
36. 請求項1記載のメラニン凝集ホルモン拮抗剤と、糖尿病治療薬、高血圧治療薬および動脈硬化症治療薬から選ばれる少なくとも1種以上とを組み合わせる医薬。
- 10 37. 式



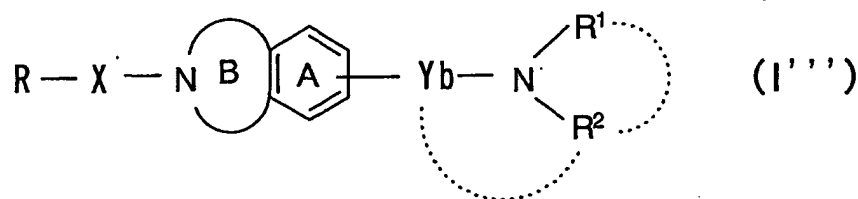
- [式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；
- Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；
- 15 Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；
- A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；
- B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；
- R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭
- 20 化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい] で表される化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるメラニン
- 25 凝集ホルモンに起因する疾患の予防または治療方法。

38. 式

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

245



〔式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；

Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；

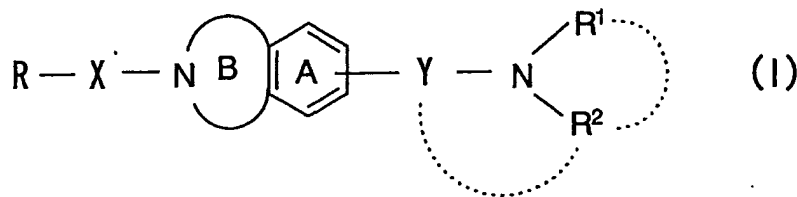
5 Ybは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；

A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；

B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；

10 R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環（ピペリジンを除く）を形成してもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。ただし、Ybは-CO-(C(R_a)H)_{n_a}-（R_aは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、n_aは1ないし10の整数を示す）でない。〕で表される化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症の予防または治療方法。

39. メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤を製造するための、式



20

〔式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；

Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；

Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

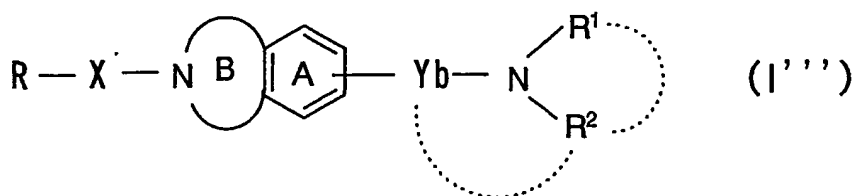
246

A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；

B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；

- 5 R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、 R^2 は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩の使用。

- 10 40. 肥満症の予防・治療剤を製造するための、式



[式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；

Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；

- 15 Ybは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；

A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；

B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；

- 20 R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環（ピペリジンを除く）を形成してもよく、 R^2 は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。ただし、Ybは $-CO-(C(R_a)H)_{n_a}-$ (R_a は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、 n_a は1ないし10の整数を示す)でない。]で表される化合物またはその塩の使用。
- 25

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

1/11

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Melanin Concentrating Hormone Antagonist

<130> 2728W00P

<150> JP 2001-116219

<151> 2001-04-13

<150> JP 2000-148647

<151> 2000-05-16

<160> 16

<210> 1

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

gtcgacatgg atctgcaaac ctctgttgctg tg 32

<210> 2

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

actagttcag gtgccittgc ttctgtcct ct 32

<210> 3

<211> 353

<212> PRT

<213> Rat

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

2/11

<400> 3

Met Asp Leu Gln Thr Ser Leu Leu Ser Thr Gly Pro Asn Ala Ser Asn
 1 5 10 15
 Ile Ser Asp Gly Gln Asp Asn Leu Thr Leu Pro Gly Ser Pro Pro Arg
 20 25 30
 Thr Gly Ser Val Ser Tyr Ile Asn Ile Ile Met Pro Ser Val Phe Gly
 35 40 45
 Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Val Gly Asn Ser Thr Val Ile Phe Ala
 50 55 60
 Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Ser Asn Val Pro Asp Ile
 65 70 75 80
 Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu Phe Leu Leu Gly Met
 85 90 95
 Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly Val Trp His Phe Gly
 100 105 110
 Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp Ala Asn Ser Gln Phe
 115 120 125
 Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala
 130 135 140
 Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg Lys Pro Ser Met Ala
 145 150 155 160
 Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser Phe Ile Ser Ile Thr
 165 170 175
 Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe Pro Gly Gly Ala Val
 180 185 190
 Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr Asp Leu Tyr Trp Phe
 195 200 205
 Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu Pro Phe Val Val Ile
 210 215 220

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

3/11

Thr Ala Ala Tyr Val Lys Ile Leu Gln Arg Met Thr Ser Ser Val Ala
 225 230 235 240
 Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr Lys Arg Val Thr Arg
 245 250 255
 Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr
 260 265 270
 Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser Arg Pro Thr Leu Thr
 275 280 285
 Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu Gly Tyr Ala Asn Ser
 290 295 300
 Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys Glu Thr Phe Arg Lys
 305 310 315 320
 Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln Gly Gln Leu Arg Thr
 325 330 335
 Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg Thr Glu Ser Lys Gly
 340 345 350

Thr

<210> 4

<211> 1074

<212> DNA

<213> Rat

<400> 4

gtcgacatgg atcigcaaac ctggttgctg tccactggcc ccaatgccag caacatctcc 60
 gatggccagg ataatctcac attgccgggg tcacctcttc gcacaggag tgtctctac 120
 atcaacatca ttaigccttc cgtgtttggt accatctgic tcttgggcat cgtgggaaac 180
 tccacggica tctttgctgt ggtgaagaag tccaagctac actggtgcag caacgtcccc 240
 gacaicttca tcatcaacct ctctgtgttg gatctgtctt tctgtctggg catgccttcc 300
 atgatccacc agtcatggg gaacggcgtc tggcactttg gggaaaccat gtgcaccctc 360
 atcacagcca tggacgcca cagtcagttc actagacctt acatcctgac tgccatgacc 420

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

4/11

attgaccgct acttggccac cgtccacccc atctctcca ccaagtccg gaagccctcc 480
 atggccaccc tggatgctg cctcctgtgg gcgctctcct tcatcagiat caccctctg 540
 tggctctacg ccaggctcat tcccttccca gggggtgctg tgggctgtgg catccgccg 600
 ccaaaccegg acacigacct ctactgggtc actctgtacc agtttttcct ggcctttgcc 660
 ctccggttg tggcattac cgccgatac gtgaaaatac tacagcgcat gacgtcttcg 720
 gtggccccag cctcccaacg cagcatccgg cticggacaa agagggtgac ccgcacggcc 780
 attgccatct gtctggcttt ctttgtgtgc tgggcacct actatgtgt gcagctgacc 840
 cagctgtcca tcagccgcc gacctcacg ttgtctact tgtacaacgc ggccatcagc 900
 ttgggctatg ctaacagctg cctgaacccc ttgtgtaca tagtgctctg tgagaccttt 960
 cgaaaacgct tgggtgtgtc agtgaagcct gcagcccagg ggcagctccg cacggtcagc 1020
 aacgtcaga cagctgatga ggagaggaca gaaagcaaag gcacctgaac tagt 1074

<210> 5

<211> 262

<212> RNA

<213> Rat

<400> 5

gcgaauuggg uaccggggccc cccucgagg ucgacggauu cgauaagcuu gauaucgaau 60
 uccugcagcc cgggggaucc gcccacuagu ucaggugccu uugcuuucug uccucuccuc 120
 aucagcuguc ugagcguugc ugaccgugcg gagcugcccc ugggcugcag gcuucacuga 180
 caacaccaag cguuuucgaa aggucucaca gagcacuaug uacacaaagg gguucaggca 240
 gcuguuagca uagcccaagc ug 262

<210> 6

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 6

caacagctgc ctcaacc 18

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

5 /11

<210> 7

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 7

cctgggtgac tgcctcct 18

<210> 8

<211> 1275

<212> DNA

<213> Human

<400> 8

taggtgatgt cagtgggagc catgaagaag ggagtgggga gggcagttgg gcttggaggc 60
ggcagcggct gccaggctac ggaggaagac ccccttccca actgcggggc ttgcgctccg 120
ggacaagggt gcaggcgctg gaggtgccg cagcctgcgt ggggtggagg gagctcagct 180
cggttgtggg agcaggcgac cggcactggc tggatggacc tgggaagcctc gctgcigccc 240
actggtccca acgccagcaa cacctctgat ggccccgata acctcacttc ggcaggatca 300
cctcctcgca cggggagcat ctctacatc aacatcatca tgccttcggt gttcggcacc 360
atctgcctcc tgggcatcat cggaactcc acggctatct tcgcggtcgt gaagaagtcc 420
aagctgcact ggigcaacaa cgtccccgac atcttcatca tcaacctctc ggtagtagat 480
ctctctttc tcctgggcat gcccttcatg atccaccagc tcatgggcaa tggggtgtgg 540
cactttgggg agaccatgtg caccctcatc acggccatgg atgccaatag tcagttcac 600
agcacctaca tctgaccgc catggccatt gaccgtacc tggccactgt ccaccccatc 660
ttttccacga agttccggaa gccctctgtg gccacctgg tgatctgcct cctgtgggcc 720
ctctctttc tcagcatcac cctgtgtgg ctgtatgcca gactcatccc ctccccagga 780
ggtgcagtgg gctgcggcat acgctgccc aaccagaca ctgacctta ctggttcacc 840
ctgtaccagt ttttcttggc ctttgccctg ccttttgtgg tcatcacagc cgcatacgtg 900
aggatcctgc agcgcatgac gtcctcagtg gccccgcct cccagcgag catccggctg 960

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

6/11

cggacaaaga gggtagaccg cacagccatc gccatctgtc tggctctctt tgtgtgctgg 1020
 gcaccctact atgtgctaca gctgaccagc ttgtccatca gccgcccagc cctcaccctt 1080
 gtctacttat acaatgcggc catcagcttg ggctatgcca acagctgcct caaccctttt 1140
 gtgtacatcg tgcctgtga gacgttcgc aaacgcttgg tctgtcggg gaagcctgca 1200
 gccaggggc agcttcgcgc tgtcagcaac gtcagacgg ctgacgagga gaggacagaa 1260
 agcaaaggca cctga 1275

<210> 9

<211> 422

<212> PRT

<213> Human

<400> 9

MeT	Ser	Val	Gly	Ala	MeT	Lys	Lys	Gly	Val	Gly	Arg	Ala	Val	Gly	Leu
1					5					10					15
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Cys	Gln	Ala	Thr	Glu	Glu	Asp	Pro	Leu	Pro	Asn
					20					25					30
Cys	Gly	Ala	Cys	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Gly	Arg	Arg	Trp	Arg	Leu	Pro
					35					40					45
Gln	Pro	Ala	Trp	Val	Glu	Gly	Ser	Ser	Ala	Arg	Leu	Trp	Glu	Gln	Ala
					50					55					60
Thr	Gly	Thr	Gly	Trp	MeT	Asp	Leu	Glu	Ala	Ser	Leu	Leu	Pro	Thr	Gly
65					70					75					80
Pro	Asn	Ala	Ser	Asn	Thr	Ser	Asp	Gly	Pro	Asp	Asn	Leu	Thr	Ser	Ala
					85					90					95
Gly	Ser	Pro	Pro	Arg	Thr	Gly	Ser	Ile	Ser	Tyr	Ile	Asn	Ile	Ile	MeT
					100					105					110
Pro	Ser	Val	Phe	Gly	Thr	Ile	Cys	Leu	Leu	Gly	Ile	Ile	Gly	Asn	Ser
					115					120					125
Thr	Val	Ile	Phe	Ala	Val	Val	Lys	Lys	Ser	Lys	Leu	His	Trp	Cys	Asn
					130					135					140

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

7/11

Asn Val Pro Asp Ile Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu
 145 150 155 160
 Phe Leu Leu Gly MeT Pro Phe MeT Ile His Gln Leu MeT Gly Asn Gly
 165 170 175
 Val Trp His Phe Gly Glu Thr MeT Cys Thr Leu Ile Thr Ala MeT Asp
 180 185 190
 Ala Asn Ser Gln Phe Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala MeT Ala Ile
 195 200 205
 Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg
 210 215 220
 Lys Pro Ser Val Ala Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser
 225 230 235 240
 Phe Ile Ser Ile Thr Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe
 245 250 255
 Pro Gly Gly Ala Val Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr
 260 265 270
 Asp Leu Tyr Trp Phe Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu
 275 280 285
 Pro Phe Val Val Ile Thr Ala Ala Tyr Val Arg Ile Leu Gln Arg MeT
 290 295 300
 Thr Ser Ser Val Ala Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr
 305 310 315 320
 Lys Arg Val Thr Arg Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val
 325 330 335
 Cys Trp Ala Pro Tyr Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser
 340 345 350
 Arg Pro Thr Leu Thr Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu
 355 360 365
 Gly Tyr Ala Asn Ser Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

8/11

370 375 380
 Glu Thr Phe Arg Lys Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln
 385 390 395 400
 Gly Gln Leu Arg Ala Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg
 405 410 415
 Thr Glu Ser Lys Gly Thr
 420

<210> 10

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 10

gtcgacatgg acciggaagc ctcgctgctg c 31

<210> 11

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 11

actagttcag gtgccittgc ttctgtcct c 31

<210> 12

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

9/11

<400> 12

agtcgacatg tcagtgaggag ccaatgaagaa ggg 33

<210> 13

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 13

aactagtcca ggtgcctttg ctttctgtcc tct 33

<210> 14

<211> 1074

<212> DNA

<213> Human

<400> 14

gtcgacatgg acctggaagc ctgcctgtg cccactggc ccaacgccag caacacctct 60
gatggccccg ataacctcac ttccgcagga tcacctctc gcacggggag catctcttac 120
atcaacatca tcatgccttc ggtgttcggc accatctgcc tcttgggcat catcgggaac 180
tccacggtca tcttcgcgtt cgtgaagaag tccaagctgc actggtgcaa caacgtcccc 240
gacatcttca tcatcaacct ctccgttagt gatctctct tttctctggg catgcccttc 300
atgatccacc agctcatggg caatgggggtg tggcactttg gggagaccat gtgcaccctc 360
atcacggcca tggatgcaa tagtcagttc accagcacct acatcttgac cgccatggcc 420
attgaccgt acctggccac tgtccacccc atctcttcca cgaagtccg gaagccctct 480
gtggccaccc tggatgatc cctctctgtg gccctctct tcatcagcat caccctctgt 540
tggctgtatg ccagactcat ccccttccca ggagggtcag tgggctgcgg catacgcctg 600
cccaaccag aacttgacct ctactggttc accctgtacc agtttttctt ggcttttgcc 660
ctgccttttg tggatcatc agccgcatc gtgaggatcc tgcagcgcac gacgtcctca 720
gtggcccccg cctcccagcg cagcatccgg ctgcggacaa agagggtgac ccgcacagcc 780
atgccatct gtctggcttt ctttgtgtgc tgggcaccct actatgtgct acagctgacc 840

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

10/11

cagttgtcca tcagccgccc gacctcacc ttigtctact tataaatgc ggccatcagc 900
 ttgggctatg ccaacagctg cctcaacccc ttigtgtaca tcgtgctctg tgagacgttc 960
 cgcaaacgct tggtcctgtc ggtgaagcct gcagcccagg ggcagcttcg cgctgtcagc 1020
 aacgctcaga cggctgacga ggagaggaca gaaagcaaag gcacctgaac tagt 1074

<210> 15

<211> 1283

<212> DNA

<213> Human

<400> 15

agtcgacatg tcagtgggag ccatgaagaa gggagtgggg agggcagttg ggcttggagg 60
 cggcagcggc tgccaggcta cggaggaaga ccccttccc aactgcgggg cttgcgtccc 120
 gggacaaggt ggcaggcgtt ggaggctgcc gcagcctgcg tgggtggagg ggagctcagc 180
 tcggttgtgg gagcaggcga ccggcactgg ctggatggac ctggaagcct cgctgtctgc 240
 cactgggtccc aacgccagca acaccttga tggcccgat aacctcatt cggcaggatc 300
 acctcctgc acggggagca tctctacat caacatcat atgccttcgg tgttcggcac 360
 catctgccic ctgggcatca tcgggaactc cacggctatc ttgcggctc tgaagaagtc 420
 caagctgcac tgggtcaaca acgtcccgca catcttcat atcaacctct cggtagtaga 480
 tctcctcttt ctctgggca tgccttcat gatccaccag ctcatgggca atgggggtgtg 540
 gcactttggg gagaccatgt gcacctcat cacggccatg gatgccaata gtcagttcac 600
 cagcacctac atctgaccg ccatggccat tgaccgtac ctggccactg tccaccccat 660
 ctcttccacg aagtccgga agccctctgt ggccacctg gtgatctgcc tctgtgggc 720
 cctctccttc atcagcatca cccctgtgtg gctgtatgcc agactcatcc ctttcccagg 780
 aggtgcagtg ggctcggca tacgctgcc caaccagac actgacctct actggttcac 840
 cctgtaccag ttttctctgg cctttgccct gccttttgtg gtcattcacag ccgcatacgt 900
 gaggatcctg cagcgcatga cgtctcagt ggccccgcc tccagcgca gcatccggct 960
 gcggacaaag aggtgaccc gcacagccat cgccatctgt ctggctctct ttgtgtctgt 1020
 ggcaccttac tatgtgtac agctgacca gtgtccatc agccgcccga cctcacctt 1080
 tgtctactta tacaatgcgg ccatcagctt gggctatgcc aacagctgcc tcaacccctt 1140
 tglgtacatc gtgtctgtg agacgttccg caaacgcttg gtcctgtcgg tgaagcctgc 1200

WO 01/87834

PCT/JP01/04015

11/11

agcccagggg cagcttcgcg ctgtcagcaa cgctcagacg gctgacgagg agaggacaga 1260

aagcaaaggc acctgaacta gtt 1283

<210> 16

<211> 420

<212> RNA

<213> Human

<400> 16

caaaagcugg agcuccaccg cgguggcggc cgcucuagcc cacuaguuca ggugccuuug 60

cuuucugucc ucuccucguc agccgucuga gcguugcuga cagcgcgaag cugccccugg 120

gcugcaggcu ucaccgacag gaccaagcgu uugcggaacg ucucacagag cacgauguac 180

acaaaggggu ugaggcagcu guuggcauag cccaagcuga uggccgcauu guauaaguag 240

acaaagguga gggucgggcg gcugauggac aacuggguca gcuguagcac auaguagggu 300

gcccagcaca caaagaagac cagacagaug gcgauggcug ugcgggucac ccucuuguc 360

cgcagccgga ugcugcgcug ggaggcgggg gccacugagg acgucaugcg cugcaggauc 420

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04015

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07D209/08, 209/14, 215/12, 223/16, 265/36, 401/06, 401/12, 401/14, 403/06, 403/12, 405/12, 405/14, A61K31/404, 454, 4709, 4725, 538, 541, 55, 551, A61P3/04, 43/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07D209/08, 209/14, 215/12, 223/16, 265/36, 401/06, 401/12, 401/14, 403/06, 403/12, 405/12, 405/14, A61K31/404, 454, 4709, 4725, 538, 541, 55, 551, A61P3/04, 43/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS, REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/23437 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 27 April, 2000 (27.04.00), RN=265100-47-8 etc.	1-7, 9, 13, 15-17, 35, 36, 39, 40
A	& AU 9961236 A & JP 2000-186088 A & JP 2000-186091 A	8, 10-12, 14, 18-34
X	WO 98/46590 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 22 October, 1998 (22.10.98), RN=153031-86-8 etc. & AU 9868528 A & EP 975624 A1 & JP 11-310532 A	1-7, 9, 11, 13, 15-17, 35, 36, 39, 40
X	WO 96/30014 A1 (MERCK AND CO., INC.), 03 October, 1996 (03.10.96), RN=183270-26-0 & US 5631280 A & CA 2216526 A & AU 9653218 A & EP 817629 A1 & JP 11-503418 A	5-7, 9, 12, 15-17
EX	WO 01/44226 A1 (PROTHERICS MOLECULAR DESIGN LIMITED), 21 June, 2001 (21.06.01), RN=313491-07-5	5-7, 9, 12, 15-17
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 July, 2001 (23.07.01)		Date of mailing of the international search report 31 July, 2001 (31.07.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04015

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& WO 00/77027 A2 & WO 00/77027 A3	
PX	WO 01/12600 A1 (COR THERAPEUTICS, INC.), 22 February, 2001 (22.02.01), RN=327045-70-5 etc. (Family: none)	5-12,15-17
PX	WO 01/07412 A1 (BAYER AG), 01 February, 2001 (01.02.01), RN=321199-97-7 etc. & DE 19934272 A	5-7,9,10,15-17
PX	WO 00/77027 A2 (PROTHERICS MOLECULAR DESIGN LIMITED), 21 December, 2000 (21.12.00), RN=313491-07-5 & WO 00/77027 A3 & WO 01/44226 A1	5-7,9,12,15-17
PX	WO 00/76970 A2 (ELI LILLY AND COMPANY), 21 December, 2000 (21.12.00), RN=313491-07-5 (Family: none)	5-7,9,12,15-17
PX	WO 00/76966 A2 (BAYER AG), 21 December, 2000 (21.12.00), RN=313689-24-6 etc. & DE 19927415 A	5-9,12,14-17
PX	JP 2000-321736 A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 24 November, 2000 (24.11.00), RN=307930-76-3 & US 6238856 A	5-7,9,12,17
PX	WO 00/64866 A1 (ASTRAZENECA AB), 02 November, 2000 (02.11.00), RN=303118-76-5 (Family: none)	5-7,9,12,15-17
PX	WO 00/42036 A1 (BASF AG), 20 July, 2000 (20.07.00), RN=284026-68-2 etc. (Family: none)	5-9,13-17
X	WO 00/15612 A1 (RHONE POULENC RORER LTD.), 23 March, 2000 (23.03.00), RN=261732-06-3 etc. & AU 9956343 A & EP 1114028 A1 & NO 2001000942 A	5-12,15-17
X	WO 99/62904 A1 (RHONE POULENC RORER PHARM. INC.), 09 December, 1999 (09.12.99), RN=209286-76-0 & AU 9943298 A & EP 1086099 A1 & NO 2000005912 A	5-7,9,13,15-17
X	WO 99/50237 A1 (HIDAKA HIROYOSHI), 07 October, 1999 (07.10.99), RN=245649-76-7 & JP 11-279138 A & EP 1072587 A1	5-7,9,12,15-17
X	WO 99/43652 A1 (KISSEI PHARM.CO., LTD.) 02 September, 1999 (02.09.99), RN=239463-71-9 & AU 9925478 A & BR 9908301 A & EP 1057813 A1 & NO 2000004277 A	5-7,9,11,12, 16,17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04015

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/33798 A1 (YAMANOUCHI PHARM.CO., LTD.), 08 July, 1999 (08.07.99), RN=229636-68-4 etc. & AU 9916876 A	5-7,9,12,15-17
X	WO 99/00371 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARM. K.-G.), 07 January, 1999 (07.01.99), RN=219643-08-0 etc. & DE 19727117 A & AU 9887279 A & EP 991624 A1	5-7,9,12-17
X	WO 98/50346 A2 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 12 November, 1998 (12.11.98), RN=215950-87-1 etc. & WO 98/50346 A3 & AU 9875267 A	5-9,11,12, 14-17
X	WO 98/29407 A2 (HOECHST MARION ROUSSEL INC.), 09 July, 1998 (09.07.98), RN=210173-21-0,210173-15-2 etc. & WO 98/29407 A3 & US 6004977 A & AU 9854349 A & EP 950056 A2 & CN 1242012 A & BR 9714189 A & NO 9903180 A	5-7,9,13-19, 22-26
X	WO 98/25611 A1 (RHONE POULENC RORER PHARM. INC.), 18 June, 1998 (18.06.98), RN=209286-76-0 & AU 9855182 A & EP 944386 A1 & CN 1244798 A & BR 9713921 A & JP 2001-506630 A & ZA 9711207 A & NO 9902853 A	5-7,9,15-17
X	WO 98/06699 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 19 February, 1998 (19.02.98), RN=203505-61-7 & AU 9742046 A & EP 922035 A1 & US 6143762 A & JP 2000-517301 A & ES 2154470 A & ZA 9707191 A	5-7,9,15-17
X	WO 97/43305 A1 (AGOURON PHARM. INC.), 20 November, 1997 (20.11.97), RN=199004-45-0 etc. & US 5856530 A & CA 2254343 A & AU 9730059 A & ZA 9704108 A & EP 910572 A1 & JP 2000-506903 A & US 5214799 A	5-9,12-17
X	WO 97/06158 A1 (ASTRA PHARM.LTD.), 20 February, 1997 (20.02.97), RN=175870-96-9 & BR 9509297 A & CN 1162310 A	5-7,9,15-17
X	WO 96/38471 A1 (PFIZER INC.), 05 December, 1996 (05.12.96), RN=185057-46-9 etc. & CA 2220055 A & EP 828754 A1 & JP 10-510511 A & NO 9602162 A & AU 9654554 A & CN 1143647 A & US 5936089 A & FI 9704368 A	5-10,13,15-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04015

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96/35713 A1 (PFIZER INC.), 14 November, 1996 (14.11.96), RN=185057-46-9 etc. (Family: none)	5-7, 9, 13, 15-17
X	WO 96/6079 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 29 February, 1996 (29.02.96) RN=178313-52-5 etc. & EP 777650 A1 & JP 10-504315 A & US 5817833 A	5-12, 14-17
X	JP 7-330726 A (KISSEI PHARM.), 19 December, 1995 (19.12.95), RN=175837-69-1 etc. (Family: none)	5-7, 9, 11, 12, 16, 17
X	JP 7-330725 A (KISSEI PHARM.), 19 December, 1995 (19.12.95), RN=175837-45-3 etc. (Family: none)	5-7, 9, 11, 12, 15-17
X	WO 96/01817 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 25 January, 1996 (25.01.96), RN=175870-96-9 & AU 9524139 A & EP 759027 A1 & JP 10-500138 A & ZA 9508088 A & US 5807886 A & FI 9604463 A & NO 9604698 A & US 6117898 A	5-7, 9, 15-17
X	EP 634401 A1 (AMERICAN CIANAMID CO.), 18 January, 1995 (18.01.95), RN=167158-96-5 & US 5387685 A & JP 7-179422 A & CA 2128139 A & FI 9403392 A & NO 9402673 A & AU 9467501 A & ZA 9405211 A & HU 218478 A & CN 1114650 A & US 5550149 A & US 5561141 A & US 5639887 A	5-7, 9, 14-17
X	EP 656350 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO.), 07 June, 1995 (07.06.95), RN=166263-08-7 & CA 2132771 A & US 5547966 A & AU 9474463 A & JP 7-188151 A	5-7, 9, 15-17
X	EP 600675 A1 (KISSEI PHARM.CO., LTD.), 08 June, 1994 (08.06.94), RN=160969-34-6 etc. & CA 2110454 A & JP 6-220015 A & US 5387603 A & JP 11-269117 A	5-7, 9-12, 15-17
X	WO 94/17035 A1 (DR.KARL THOMAE GMBH), 04 August, 1994 (04.08.94), RN=164648-50-4 etc. & DE 4301452 A & DE 4326465 A & AU 9458841 A & EP 680469 A1 & JP 8-505862 A & FI 9503467 A & NO 9502869 A	5-7, 9, 15-17
X	WO 94/08582 A1 (OTSUKA PHARM.CO., LTD.), 28 April, 1994 (28.04.94), RN=165311-28-4 etc. & CA 2124696 A & AU 9351614 A	5-10, 12, 14-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04015

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& EP 620003 A1 & CN 1098716 A & JP 6-211800 A & US 5622947 A & US 5753644 A & CN 1183277 A	
X	JP 6-239841 A (EISAI CO., LTD.), 30 August, 1994 (30.08.94), RN=163915-76-2 etc. (Family: none)	5-7, 9, 12, 15-17
X	JP 6-16558 A (CHUGAI PHARM.CO., LTD.), 25 January, 1994 (25.01.94), RN=142165-82-0 etc. (Family: none)	5-7, 9, 12, 13, 15-17
X	WO 94/02459 A1 (PFIZER INC.), 03 February, 1994 (03.02.94), RN=155135-44-7 & JP 6-041068 A & EP 651743 A1 & BR 9306762 A & CN 1085894 A & ZA 9305304 A & HU 70182 A & NO 9500212 A & US 5541218 A	5-9, 11, 12, 15-17
X	EP 560235 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 15 September, 1993 (15.09.93), RN=153030-33-2 etc. & AU 9333803 A & NO 9300783 A & ZA 9301510 A & US 5462934 A & CA 2091216 A & JP 6-166676 A & CN 1078969 A & HU 67283 A	5-7, 9-11, 13-17
X	WO 93/15077 A1 (CHUGAI SEIYAKU K.K.), 05 August, 1993 (05.08.93), RN=153304-35-9 etc. & JP 5-339268 A & ZA 9300556 A & CN 1077956 A & AU 9333676 A & EP 632038 A1 & JP 6-016669 A & JP 6-016670 A	5-7, 9, 12, 15-17
X	EP 528369 A2 (THOMAE DR.KARL GMBH), 24 February, 1993 (24.02.93), RN=149354-54-1 etc. & DE 4127404 A1 & CA 2076311 A & NO 9203235 A & AU 9221119 A & JP 6-025227 A & ZA 9206205 A & IL 102847 A & US 5455348 A	5, 6, 9, 15-17
X	WO 92/03436 A1 (CHUGAI PHARM.CO., LTD.), 05 March, 1992 (05.03.92), RN=142165-68-2 etc. & JP 4-352785 A & JP 4-368385 A & JP 5-132485 A & CA 2088665 A & AU 9183332 A & CN 1059725 A & EP 543997 A1 & HU 64974 A & JP 5-202047 A & JP 5-194231 A & US 5354753 A	5-7, 9, 12, 13, 15-17
X	EP 476935 A1 (LILLY INDUSTRIES LTD.), 25 March, 1992 (25.03.92), RN=141452-04-2 etc. & CA 2051460 A & JP 4-230661 A & US 5185361 A	5-7, 9, 12, 15-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04015

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 300725 A1 (SMITH KLINE AND FRENCH LAB. LTD.), 25 January, 1989 (25.01.89), RN=125398-10-9 etc. & DK 8804006 A & AU 8819137 A & JP 1-040461 A & ZA 8805241 A & US 4866076 A	5-7,9,15-17
X	EP 263480 A1 (CASSELLA A.-G.), 13 April, 1988 (13.04.88), RN=115070-97-8 & DE 3633977 A & DK 8704827 A & FI 8704020 A & US 4845099 A & JP 63-091372 A & ZA 8707453 A & HU 45986 A	5-7,9,10,12, 13,15-17,30, 32-34
X	EP 25864 A1 (CASSELLA A.-G.), 01 April, 1981 (01.04.81), RN=77771-26-7 etc. & DE 2934609 A & DK 8003518 A & FI 8002562 A & NO 8002435 A & US 4335123 A & SU 965354 A & AU 8061793 A & JP 56-034668 A & ES 494535 A & ZA 8005311 A & CA 1154015 A & IL 60927 A	5-7,9,10,12, 15-17
X	US 4242346 A (SMITHKLINE CORP.), 30 December, 1980 (30.12.80), RN=76993-41-4 (Family: none)	5-7,9,15-17
X	US 4024128 A (HOFFMANN-LA ROCHE F. AND CO., A.-G.), 17 May, 1977 (17.05.77), RN=57846-56-7 etc. & DE 2507531 A & CH 593263 A & ZA 7500300 A & IL 46455 A & AU 7577595 A & NL 7501029 A & FI 7500379 A & SE 7501885 A & JP 50-117789 A & FR 2261774 A & CA 1055935 A & BE 825790 A & NO 7500593 A & DK 7500668 & ES 434930 A & GB 1472502 A & AT 7501344 A & CH 593941 A	5,6,9,10,15-17
X	DE 2060720 A (THOMAE DR.KARL GMBH), 22 June, 1972 (22.06.72), RN=31398-48-8 etc. & CH 567478 A & CH 567479 A & CH 568292 A & CH 568293 A & ES 397789 A & CA 960675 A & ES 398954 A & ES 398955 A & ES 398958 A & ES 398956 & ES 398957	5-7,9,15-17
X	GB 1313539 A (THOMAE DR.KARL GMBH), 11 April, 1973 (11.04.73), RN=35759-07-0 etc. & DE 2027436 A & ES 381248 A & CH 536842 A & BE 752760 A & IL 34820 A & NL 7009704 A & ES 393416 A	5-7,9,13,15-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04015

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1244593 A (FARBENFABRIKEN BAYER A.-G.), 02 September, 1971 (02.09.71), RN=30059-27-9 etc. & DE 1921737 A & IL 34203 A & CH 537400 A & JP 49-045870 B2 & US 3752818 A & NL 7006208 A & BE 749742 A & FR 2042389 A	5-7,9,10,13, 15-17
X	WO 98/47876 A1 (AKZO NOBEL N.V.), 29 October, 1998 (29.10.98), RN=215448-37-6 etc. & ZA 9803176 A & AU 9876486 A & EP 975600 A1 & US 6194409 A	18,19,21,23-26
X	EP 555824 A1 (DR.KARL THOMAE GMBH), 18 August, 1993 (18.08.93), RN=152134-74-2 etc. & DE 4204270 A & US 5391556 A & HU 63624 A & AU 9332968 A & CA 2089466 A & NO 9300517 A & JP 6-016648 A & ZA 9300975 A & IL 104703 A	18,19,21,23, 24-26
X	Indian J.Chem., Sect.B (1987), 26b(7), pp.642-6 RN=119321-76-5 etc.	30,32-34
X	EP 229623 A2 (HOECHST A.-G.), 22 July, 1987 (22.07.87), RN=111447-88-2 etc. & DE 3600390 A & ZA 8700107 A & FI 8700056 A & EP 229623 A3 & HU 45046 A & HU 46305 A & US 4918073 A & NO 8700078 A & DK 8700082 A & AU 8767416 A & JP 62-167762 A & CN 87100040 A	30,33-34
PX	WO 01/21598 A1 (ASTRAZENECA AB), 29 March, 2001 (29.03.01), RN=331642-65-0 (Family: none)	5-10,12,14-17
PX	WO 01/05784 A1 (DU PONT PHARM.CO.), 25 January, 2001 (25.01.01), RN=321435-77-2 (Family: none)	5-10,12,13, 15-17
PX	JP 2000-321732 A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 24 November, 2000 (24.11.00), RN=307932-92-9 (Family: none)	5-7,9,12,16,17
X	WO 95/20950 A1 (CAMBRIDGE NEUROSCIENCE INC.), 10 August, 1995 (10.08.95), RN=304465-19-8 & US 6143791 A & AU 9932226 A	5-7,9,12,15-17
X	WO 00/21951 A1 (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.), 20 April, 2000 (20.04.00), RN=264264-11-1 etc. (Family: none)	5,6,9,13,15-17
X	WO 00/17190 A2 (SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET d'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES), 30 March, 2000 (30.03.00), RN=262613-41-2 etc.	5-7,9,12,15-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04015

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& WO 00/17190 A3	
X	WO 00/12074 A2 (SCIOS INC.), 09 March, 2000 (09.03.00), RN=260427-36-9 & WO 00/12074 A3 & AU 9957936 A & EP 1107758 A2	5-7,9,10,12, 15-17
X	JP 2000-016984 A (PFIZER INC.), 18 January, 2000 (18.01.00), RN=254114-15-3 etc. & US 6200978 A	5-7,9,13,15-17
X	US 5767129 A (WARNER LAMBERT CO.), 16 June, 1998 (16.06.98), RN=208925-23-9 etc. & US 5932573 A	5-7,9,13,15-17
X	WO 98/07719 A1 (DONG WHA PHARM.IND.CO., LTD.), 26 February, 1998 (26.02.98), RN=203860-52-0 etc. & AU 9739529 A & CN 1228088 A & JP 2000-505096 A & EP 1021437 A1 & US 5929103 A & US 5932742 A	5-10,12,13, 15-17
X	WO 97/49695 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 31 December, 1997 (31.12.97), RN=201135-29-7 & EP 912550 A1 & JP 2000-512646 A & US 6025367 A	5,6,9,15-17
X	WO 97/40051 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 30 October, 1997 (30.10.97), RN=198895-12-4 etc. & CA 2251625 A & AU 9724048 A & JP 10-226689 A & ZA 9703493 A & EP 915888 A1 & CN 1223659 A	5-7,9,13,15-17
X	WO 96/30014 A1 (MERCK AND CO., INC.), 03 October, 1996 (03.10.96), RN=183270-26-0 & US 5631280 A & CA 2216526 A & AU 9653218 A & EP 817629 A1 & JP 11-503418 A	5-7,9,12,15-17
X	WO 97/11069 A1 (FUJISAWA PHARM.CO., LTD.), 27 March, 1997 (27.03.97), RN=189269-32-7 & AU 9669997 A & EP 861243 A1 & JP 2000-515848 A & US 6008229 A & US 6100284 A	5-7,9,12,13, 15-17
X	WO 96/39382 A1 (FUJISAWA PHARM.CO., LTD.), 12 December, 1996 (12.12.96), RN=186128-34-7 etc. & JP 11-506468 A	1-7,9,12, 15-17,35,36, 39,40
X	WO 96/30014 A1 (MERCK AND CO., INC.), 03 October, 1996 (03.10.96), RN=183270-26-0	5-7,9,12,15-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04015

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	& US 5631280 A & AU 9653218 A & EP 817629 A1 & JP 11-503418 A WO 96/17606 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 13 June, 1996 (13.06.96), RN=80565-83-9 & AU 9641771 A	5-9, 15-17
X	WO 96/08491 A1 (BANYU PHARM.CO., LTD.), 21 March, 1996 (21.03.96), RN=177909-94-3 etc. & CA 2199855 A & AU 9534850 A & EP 781773 A1 & CN 1163614	5, 6, 13, 15-17
X	WO 95/17398 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 29 June, 1995 (29.06.95), RN=170691-11-9 etc. & EP 736023 A1 & JP 9-506885 A & US 5889022 A	5-12, 14-17
X	WO 95/13274 A1 (PFIZER INC.), 18 May, 1995 (18.05.95), RN=169949-31-9 etc. & CA 2176037 A & AU 9481049 A & EP 728132 A1 & CN 1134148 A & JP 9-500391 A & HU 76268 A & ZA 9408772 A & US 5750520 A & NO 9601841 A & FI 9601939 A & US 5861393 A	5-7, 9, 13, 15-17
X	EP 634401 A1 (AMERICAN CYANAMID CO.), 18 January, 1995 (18.01.95), RN=167158-98-7 etc. & US 5387685 A & JP 7-179422 A & CA 2128139 A & FI 9403392 A & NO 9402673 A & AU 9467501 A & ZA 9405211 A & HU 71412 A & CN 1114650 A & US 5550149 A & US 5561141 A & US 5639887 A	5-7, 9, 13, 15-17
X	WO 94/147035 A1 (DR. KARL THOMAE GMBH), 04 August, 1994 (04.08.94), RN=164644-27-3 etc. & DE 4301452 A & AU 9458841 A & EP 680469 A1 & JP 8-505862 A & FI 9503467 A & NO 9502869 A	5-7, 9, 15-17
X	EP 587180 A2 (SQUIBB E.R. AND SONS INC.), 16 March, 1994 (16.03.94), RN=158944-51-5 etc. & US 53746743 A & CA 2105959 A & AU 9346240 A & JP 6-293748 A	5-7, 9, 15-17
X	WO 93/20065 A1 (KYOTO PHARM. INDUSTRIES LTD.), 14 October, 1993 (14.10.93), RN=152631-13-5 etc. & CA 2109931 A & EP 597112 A1 & US 5538973 A	5-7, 9-13, 15-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04015

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 93/12754 A2 (ABBOTT LABORATORIES), 08 July, 1993 (08.07.93), RN=152149-19-4 etc. & WO 93/12754 A3 & US 5288749 A & IL 104022 A & AU 9332789 A & EP 646112 A1 & JP 2001-505179 A	1-7, 9-11, 15-17, 35, 36, 39, 40
X	EP 517357 A1 (MERCK AND CO., INC.), 09 December, 1992 (09.12.92), RN=148029-21-4 etc. & US 5175164 A & CA 2065078 A & JP 5-247030 A	5-7, 9, 10, 12, 13, 15-17
X	EP 508723 A1 (MERCK AND CO., INC.), 14 October, 1992 (14.10.92), RN=145303-74-8 etc. & US 5151435 A & CA 2065049 A & JP 5-247031 A	5-7, 9, 10, 12, 13, 15-17
X	EP 343560 A2 (WAKUNAGA PHARM.CO., LTD.), 29 November, 1989 (29.11.89), RN=127169-05-5 & JP 2-062875 A & US 5026856 A & EP 343560 A3	5-7, 9, 13, 15-17
X	EP 38177 A1 (SMITHKLINE CORP.), 21 October, 1981 (21.10.81), RN=80565-83-9 etc. & US 4315935 A & FI 8101082 A & AU 8169200 A & JP 56-161374 A & CA 1162545 A & DK 8101606 A & ES 501195 A & ZA 8102403 A & IL 62631 A & NO 8101278 A & SU 1017169 A	5-7, 9, 15-17
X	EP 230179 A2 (ROUSSEL-UCLAF), 29 July, 1987 (29.07.87), RN=113760-44-4 etc. & FR 2591595 A & JP 62-148485 A & US 4699907 A & HU 45996 A & CA 1266471 A & US 4736042 A	5-7, 9, 10, 12, 15-17
PX	WO 01/32626 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 10 May, 2001 (10.05.01), RN=338959-31-2 (Family: none)	5-7, 9, 12, 15-17
X	US 5256789 A (PFIZER INC.), 26 October, 1993 (26.10.93), RN=138936-51-3 etc. (Family: none)	5-7, 9, 11, 12, 15-17
X	WO 93/00335 A1 (PFIZER INC.), 07 January, 1993 (07.01.93), RN=147250-00-8 etc. & JP 5-009181 A & CA 2111460 A & EP 591255 A1 & US 5478822 A	5-7, 9, 15-17
X	JP 4-095070 A (TOYAMA KAGAKU KOGYO K.K.), 27 March, 1992 (27.03.92), RN=131964-45-9 (Family: none)	5-7, 9, 12, 14-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04015

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 91/16298 A1 (PFIZER INC.), 31 October, 1991 (31.10.91), RN=138911-11-2 etc. & JP 6-065204 A & IL 97866 A & CA 2078216 A & AU 9177986 A & EP 525111 A1 & HU 61723 A & BR 9106367 A & CN 1060286 A & ZA 9102935 A & NO 180482 A	5-7,9,11,12, 15-17
X	JP 3-181478 A (BANYU PHARM. CO., LTD.), 07 August, 1991 (07.08.91), RN=137453-24-8 etc. (Family: none)	5-7,9,14-17
X	WO 91/01724 A1 (SEARLE G.D., AND CO.) 21.Feb.1991(21.02.91) RN=136485-18-2 & EP 484437 A1 & JP 4-506967 A & WO 92/01667 A1	5-7,9,11,12, 15-17
X	EP 422666 A2 (ABBOTT LAB.), 17 April, 1991 (17.04.91), RN=134648-23-0 etc. & US 4963563 A & CA 2027325 A & JP 3-145470 A	1-7,9,14-17, 35,36,39,40
X	EP 383281 A1 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD), 22 August, 1990 (22.08.90), RN=131964-45-9 & JP 3-047158 A & JP 3-197422 A & JP 3-232830 A & CA 2009886 A & AU 9049392 A & HU 58272 A & DD 299960 A & ES 2027468 A & EP 587193 A1 & FR 2643079 A & ZA 9001122 A & US 5280032 A & US 5472984 A & US 5658904 A & US 5612381 A & US 5719150 A & US 5872117 A	1-7,9,12, 14-17,35,36, 39,40
X	JP 56-147768 A (TEIKOKU CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.), 16 November, 1981 (16.11.81), RN=81019-77-4 (Family: none)	5-7,9,12,15-17
X	EP 2792 A1 (SANDOZ A.-G.), 11 July, 1979 (11.07.79), RN=72694-99-6 & FI 7803993 A & DK 7805835 A & JP 54-100366 A & ES 476529 A & AU 7943098 A & ZA 7900030 A	5-7,9,10,15-17
X	US 4156734 A (MERCK AND CO., INC.), 29 May, 1979 (29.05.79), RN=64619-78-9 & US 4160835 A & US 5170654 A	5-7,9-11
X	EP 457318 A1 (HOECHST-ROUSSEL PHARM. INC.), 21 November, 1991 (21.11.91), RN=138681-88-6 etc. & AU 9176182 A & NO 9101892 A & FI 9102363 A & CA 2042737 A & ZA 9103711 A & JP 4-226989 A & IL 98162 A & HU 61310 A	27-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04015

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& US 5173497 A & US 5264587 A	
X	JP 63-290821 A (OTSUKA PHARM.CO., LTD.), 28 November, 1988 (28.11.88), RN=121200-86-0 etc. (Family: none)	30,31,33,34
X	US 4482560 A (OTSUKA PHARM.CO., LTD.), 13 November, 1984 (13.11.84), RN=78483-85-9 etc. & JP 56-043280 A & JP 56-049360 A & ZA 8005693 A & AT 8400688 A	30-34
X	EP 801060 A1 (PFIZER INC.), 15 October, 1997 (15.10.97), RN=198276-59-4 etc. & CA 2201988 A & JP 10-036348 A	1-7,9-12, 15-17,35,36, 39,40
PA	WO 01/21169 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 29 March, 2001 (29.03.01) (Family: none)	1-36,39,40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04015

Continuation of Box No. I-2 of continuation of first sheet (1)

The subject matter of each of claims 1-36, 39, and 40 relates to an extremely large number of compounds. As mentioned above, the subject matters of these claims are known in view of an extremely large number of documents. On the other hand, the compounds specified in the description, which have specific chemical structures, are limited to an extremely small proportion of the claimed compounds. Virtually, it is extremely difficult to enumerate all the prior art documents which deny novelty/inventive step because of the tremendous number thereof. In addition, the description does not contain a sufficient support for the subject matters as stated above. Consequently, the subject matters do not comply with given requirements in such a degree that a meaningful international search can be made.

Incidentally, in this international search report, a search was made through prior art documents with respect to the compounds specified in the description.

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

The subject matter of claim 1 relates to a melanin-concentrating hormone antagonist, while the subject matters of claims 5, 18, 27, and 30 relate to compounds. These subject matters, which each is described using a Markush form, each is known as described in a large number of publications as stated above. Since they do not have a special technical feature, e.g., having an important chemical structural element common thereto, this application does not comply with the requirement of unity of invention.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04015

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 37,38
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claims 37 and 38 falls under the category of methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☒ Claims Nos.: 1-36,39,40
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See extra sheet.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).


Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JPO1/04015	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D209/08, 209/14, 215/12, 223/16, 265/36, 401/06, 401/12, 401/14, 403/06, 403/12, 405/12, 405/14, A61K31/404, 454, 4709, 4725, 538, 541, 55, 551, A61P3/04, 43/00			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D209/08, 209/14, 215/12, 223/16, 265/36, 401/06, 401/12, 401/14, 403/06, 403/12, 405/12, 405/14, A61K31/404, 454, 4709, 4725, 538, 541, 55, 551, A61P3/04, 43/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS, REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X	WO 00/23437 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 27. Apr. 2000 (27.04.00) RN=265100-47-8 etc. & AU 9961236 A & JP 2000-186088 A & JP 2000-186091 A	1-7, 9, 13, 15- 17, 35, 36, 39, 40	
A		8, 10-12, 14, 1 8-34	
X	WO 98/46590 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 22. Oct. 1998 (22.10.98) RN=153031-86-8 etc. & AU 9868528 A & EP 975624 A1 & JP 11-310532 A	1-7, 9, 11, 13, 15-17, 35, 36, 39, 40	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 23.07.01		国際調査報告の発送日 31.07.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保  電話番号 03-3581-1101 内線 3490	

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JPO1/04015
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 96/30014 A1(MERCK AND CO., INC.) 3.Oct. 1996(03.10.96) RN=1 83270-26-0 & US 5631280 A & CA 2216526 A & AU 9653218 A & EP 817629 A1 & JP 11-503418 A	5-7, 9, 12, 15- 17
EX	WO 01/44226 A1(PROTHERICS MOLECULAR DESIGN LIMITED) 21. Jun. 2 001(21.06.01) RN=313491-07-5 & WO 00/77027 A2 & WO 00/77027 A3	5-7, 9, 12, 15- 17
PX	WO 01/12600 A1(COR THERAPEUTICS, INC.) 22. Feb. 2001(22.02.01) RN=327045-70-5 etc. (ファミリーなし)	5-12, 15-17
PX	WO 01/07412 A1(BAYER AG) 1.Feb. 2001(01.02.01) RN=321199-97-7 etc. & DE 19934272 A	5-7, 9, 10, 15- 17
PX	WO 00/77027 A2(PROTHERICS MOLECULAR DESIGN LIMITED) 21. Dec. 2 000(21.12.00) RN=313491-07-5 & WO 00/77027 A3 & WO 01/44226 A1	5-7, 9, 12, 15- 17
PX	WO 00/76970 A2(ELI LILLY AND COMPANY) 21. Dec. 2000(21.12.00) RN=313491-07-5 (ファミリーなし)	5-7, 9, 12, 15- 17
PX	WO 00/76966 A2(BAYER AG) 21. Dec. 2000(21.12.00) RN=313689-24- 6 etc. & DE 19927415 A	5-9, 12, 14-17
PX	JP 2000-321736 A(FUJI PHOTO FILM CO., LTD.) 24. Nov. 2000(24. 1 1.00) RN=307930-76-3 & US 6238856 A	5-7, 9, 12, 17
PX	WO 00/64866 A1(ASTRAZENECA AB) 2. Nov. 2000(02.11.00) RN=30311 8-76-5 (ファミリーなし)	5-7, 9, 12, 15- 17
PX	WO 00/42036 A1(BASF AG) 20. Jul. 2000(20.07.00) RN=284026-68-2 etc. (ファミリーなし)	5-9, 13-17
X	WO 00/15612 A1(RHONE POULENC RORER LTD.) 23. Mar. 2000(23.03.0 0) RN=261732-06-3 etc. & AU 9956343 A & EP 1114028 A1 & NO 2001000942 A	5-12, 15-17
X	WO 99/62904 A1(RHONE POULENC RORER PHARM. INC.) 9. Dec. 1999(0 9.12.99) RN=209286-76-0 & AU 9943298 A & EP 1086099 A1 & NO 2000005912 A	5-7, 9, 13, 15- 17
X	WO 99/50237 A1(HIDAKA HIROYOSHI) 7.Oct. 1999(07.10.99) RN=245 649-76-7 & JP 11-279138 A & EP 1072587 A1	5-7, 9, 12, 15- 17

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/04015

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 99/43652 A1 (KISSEI PHARM. CO., LTD.) 2. Sep. 1999 (02. 09. 99) R N=239463-71-9 & AU 9925478 A & BR 9908301 A & EP 1057813 A1 & NO 2000004277 A	5-7, 9, 11, 12, 16, 17
X	WO 99/33798 A1 (YAMANOUCHI PHARM. CO., LTD.) 8. Jul. 1999 (08. 07. 9 9) RN=229636-68-4 etc. & AU 9916876 A	5-7, 9, 12, 15- 17
X	WO 99/00371 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARM. K.-G.) 7. Jan. 1999 (07. 01. 99) RN=219643-08-0 etc. & DE 19727117 A & AU 9887279 A & EP 991624 A1	5-7, 9, 12-17
X	WO 98/50346 A2 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 12. Nov. 1998 (12. 11. 98) RN=215950-87-1 etc. & WO 98/50346 A3 & AU 9875267 A	5-9, 11, 12, 14 -17
X	WO 98/29407 A2 (HOECHST MARION ROUSSEL INC.) 9. Jul. 1998 (09. 0 7. 98) RN=210173-21-0, 210173-15-2 etc. & WO 98/29407 A3 & US 6004977 A & AU 9854349 A & EP 950056 A2 & CN 1242012 A & BR 9714189 A & NO 9903180 A	5-7, 9, 13-19, 22-26
X	WO 98/25611 A1 (RHONE-POULENC RORER PHARM. INC.) 18. Jun. 1998 (1 8. 06. 98) RN=209286-76-0 & AU 9855182 A & EP 944386 A1 & CN 1244798 A & BR 9713921 A & JP 2001-506630 A & ZA 9711207 A & NO 9902853 A	5-7, 9, 15-17
X	WO 98/06699 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 19. Feb. 1998 (19. 02. 98) RN=203505-61-7 & AU 9742046 A & EP 922035 A1 & US 6143762 A & JP 2000-517301 A & ES 2154470 A & ZA 9707191 A	5-7, 9, 15-17
X	WO 97/43305 A1 (AGOURON PHARM. INC.) 20. Nov. 1997 (20. 11. 97) RN= 199004-45-0 etc. & US 5856530 A & CA 2254343 A & AU 9730059 A & ZA 9704108 A & EP 910572 A1 & JP 2000-506903 A & US 5214799 A	5-9, 12-17
X	WO 97/06158 A1 (ASTRA PHARM. LTD.) 20. Feb. 1997 (20. 02. 97) RN=17 5870-96-9 & BR 9509297 A & CN 1162310 A	5-7, 9, 15-17
X	WO 96/38471 A1 (PFIZER INC.) 5. Dec. 1996 (05. 12. 96) RN=185057-4 6-9 etc. & CA 2220055 A & EP 828754 A1 & JP 10-510511 A & NO 9602162 A & AU 9654554 A & CN 1143647 A & US 5936089 A & FI 9704368 A	5-10, 13, 15-1 7
X	WO 96/35713 A1 (PFIZER INC.) 14. Nov. 1996 (14. 11. 96) RN=185057- 46-9 etc. (ファミリーなし)	5-7, 9, 13, 15- 17

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/04015

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 96/6079 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 29. Feb. 1996 (29. 02. 96) RN=178313-52-5 etc. & EP 777650 A1 & JP 10-504315 A & US 5817833 A	5-12, 14-17
X	JP 7-330726 A (KISSEI PHARM.) 19. Dec. 1995 (19. 12. 95) RN=175837-69-1 etc. (ファミリーなし)	5-7, 9, 11, 12, 16, 17
X	JP 7-330725 A (KISSEI PHARM.) 19. Dec. 1995 (19. 12. 95) RN=175837-45-3 etc. (ファミリーなし)	5-7, 9, 11, 12, 15-17
X	WO 96/01817 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG) 25. Jan. 1996 (25. 01. 96) RN=175870-96-9 & AU 9524139 A & EP 759027 A1 & JP 10-500138 A & ZA 9508088 A & US 5807886 A & FI 9604463 A & NO 9604698 A & US 6117898 A	5-7, 9, 15-17
X	EP 634401 A1 (AMERICAN CIANAMID CO.) 18. Jan. 1995 (18. 01. 95) RN=167158-96-5 & US 5387685 A & JP 7-179422 A & CA 2128139 A & FI 9403392 A & NO 9402673 A & AU 9467501 A & ZA 9405211 A & HU 218478 A & CN 1114650 A & US 5550149 A & US 5561141 A & US 5639887 A	5-7, 9, 14-17
X	EP 656350 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO.) 7. Jun. 1995 (07. 06. 95) RN=166263-08-7 & CA 2132771 A & US 5547966 A & AU 9474463 A & JP 7-188151 A	5-7, 9, 15-17
X	EP 600675 A1 (KISSEI PHARM. CO., LTD.) 8. Jun. 1994 (08. 06. 94) RN=160969-34-6 etc. & CA 2110454 A & JP 6-220015 A & US 5387603 A & JP 11-269117 A	5-7, 9-12, 15-17
X	WO 94/17035 A1 (DR. KARL THOMAE GMBH) 4. Aug. 1994 (04. 08. 94) RN=164648-50-4 etc. & DE 4301452 A & DE 4326465 A & AU 9458841 A & EP 680469 A1 & JP 8-505862 A & FI 9503467 A & NO 9502869 A	5-7, 9, 15-17
X	WO 94/08582 A1 (OTSUKA PHARM. CO., LTD.) 28. Apr. 1994 (28. 04. 94) RN=165311-28-4 etc. & CA, 2124696 A & AU 9351614 A & EP 620003 A1 & CN 1098716 A & JP 6-211800 A & US 5622947 A & US 5753644 A & CN 1183277 A	5-10, 12, 14-17
X	JP 6-239841 A (EISAI CO., LTD.) 30. Aug. 1994 (30. 08. 94) RN=163915-76-2 etc. (ファミリーなし)	5-7, 9, 12, 15-17
X	JP 6-16558 A (CHUGAI PHARM. CO., LTD.) 25. Jan. 1994 (25. 01. 94) RN=142165-82-0 etc. (ファミリーなし)	5-7, 9, 12, 13, 15-17

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/04015

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 94/02459 A1 (PFIZER INC.) 3. Feb. 1994 (03. 02. 94) RN=155135-4 4-7 & JP 6-041068 A & EP 651743 A1 & BR 9306762 A & CN 1085894 A & ZA 9305304 A & HU 70182 A & NO 9500212 A & US 5541218 A	5-9, 11, 12, 15 -17
X	EP 560235 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 15. Sep. 1993 (1 5. 09. 93) RN=153030-33-2 etc. & AU 9333803 A & NO 9300783 A & ZA 9301510 A & US 5462934 A & CA 2091216 A & JP 6-166676 A & CN 1078969 A & HU 67283 A	5-7, 9-11, 13- 17
X	WO 93/15077 A1 (CHUGAI SEIYAKU K.K.) 5. Aug. 1993 (05. 08. 93) RN= 153304-35-9 etc. & JP 5-339268 A & ZA 9300556 A & CN 1077956 A & AU 9333676 A & EP 632038 A1 & JP 6-016669 A & JP 6-016670 A	5-7, 9, 12, 15- 17
X	EP 528369 A2 (THOMAE DR. KARL GMBH) 24. Feb. 1993 (24. 02. 93) RN=1 49354-54-1 etc. & DE 4127404 A1 & CA 2076311 A & NO 9203235 A & AU 9221119 A & JP 6-025227 A & ZA 9206205 A & IL 102847 A & US 5455348 A	5, 6, 9, 15-17
X	WO 92/03436 A1 (CHUGAI PHARM. CO., LTD.) 5. Mar. 1992 (05. 03. 92) R N=142165-68-2 etc. & JP 4-352785 A & JP 4-368385 A & JP 5-132485 A & CA 2088665 A & AU, 9183332 A & CN 1059725 A & EP 543997 A1 & HU 64974 A & JP 5-202047 A & JP 5-194231 A & US 5354753 A	5-7, 9, 12, 13, 15-17
X	EP 476935 A1 (LILLY INDUSTRIES LTD.) 25. Mar. 1992 (25. 03. 92) RN =141452-04-2 etc. & CA 2051460 A & JP 4-230661 A & US 5185361 A	5-7, 9, 12, 15- 17
X	EP 300725 A1 (SMITH KLINE AND FRENCH LAB. LTD.) 25. Jan. 1989 (2 5. 01. 89) RN=125398-10-9 etc. & DK 8804006 A & AU 8819137 A & JP 1-040461 A & ZA 8805241 A & US 4866076 A	5-7, 9, 15-17
X	EP 263480 A1 (CASSELLA A. -G.) 13. Apr. 1988 (13. 04. 88) RN=115070 -97-8 & DE 3633977 A & DK 8704827 A & FI 8704020 A & US 4845099 A & JP 63-091372 A & ZA 8707453 A & HU 45986 A	5-7, 9, 10, 12, 13, 15-17, 30, 32-34
X	EP 25864 A1 (CASSELLA A. -G.) 1. Apr. 1981 (01. 04. 81) RN=77771-26 -7 etc. & DE 2934609 A & DK 8003518 A & FI 8002562 A & NO 8002435 A & US 4335123 A & SU 965354 A & AU 8061793 A & JP 56-034668 A & ES 494535 A & ZA 8005311 A & CA 1154015 A & IL 60927 A	5-7, 9, 10, 12, 15-17

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/04015

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 4242346 A (SMITHKLINE CORP.) 30. Dec. 1980 (30. 12. 80) RN=7699 3-41-4 (ファミリーなし)	5-7, 9, 15-17
X	US 4024128 A (HOFFMANN-LA ROCHE F. AND CO., A.-G.) 17. May. 1977 (17. 05. 77) RN=57846-56-7 etc. & DE 2507531 A & CH 593263 A & ZA 7500300 A & IL 46455 A & AU 7577595 A & NL 7501029 A & FI 7500379 A & SE 7501885 A & JP 50-117789 A & FR 2261774 A & CA 1055935 A & BE 825790 A & NO 7500593 A & DK 7500668 & ES 434930 A & GB 1472502 A & AT 7501344 A & CH 593941 A	5, 6, 9, 10, 15- 17
X	DE 2060720 A (THOMAE DR. KARL GMBH) 22. Jun. 1972 (22. 06. 72) RN=3 1398-48-8 etc. & CH 567478 A & CH 567479 A & CH 568292 A & CH 568293 A & ES 397789 A & CA 960675 A & ES 398954 A & ES 398955 A & ES 398958 A & ES 398956 & ES 398957	5-7, 9, 15-17
X	GB 1313539 A (THOMAE DR. KARL GMBH) 11. Apr. 1973 (11. 04. 73) RN=3 5759-07-0 etc. & DE 2027436 A & ES 381248 A & CH 536842 A & BE 752760 A & IL 34820 A & NL 7009704 A & ES 393416 A	5-7, 9, 13, 15- 17
X	GB 1244593 A (FARBENFABRIKEN BAYER A.-G.) 2. Sep. 1971 (02. 09. 7 1) RN=30059-27-9 etc. & DE 1921737 A & IL 34203 A & CH 537400 A & JP 49-045870 B2 & US 3752818 A & NL 7006208 A & BE 749742 A & FR 2042389 A	5-7, 9, 10, 13, 15-17
X	WO 98/47876 A1 (AKZO NOBEL N.V.) 29. Oct. 1998 (29. 10. 98) RN=215 448-37-6 etc. & ZA 9803176 A & AU 9876486 A & EP 975600 A1 & US 6194409 A	18, 19, 21, 23- 26
X	EP 555824 A1 (DR. KARL THOMAE GMBH) 18. Aug. 1993 (18. 08. 93) RN=1 52134-74-2 etc. & DE 4204270 A & US 5391556 A & HU 63624 A & AU 9332968 A & CA 2089466 A & NO 9300517 A & JP 6-016648 A & ZA 9300975 A & IL 104703 A	18, 19, 21, 23, 24-26
X	Indian J. Chem., Sect. B (1987), 26b (7), p. 642-6 RN=119321-76-5 etc.	30, 32-34
X	EP 229623 A2 (HOECHST A.-G.) 22. Jul. 1987 (22. 07. 87) RN=111447- 88-2 etc. & DE 3600390 A & ZA 8700107 A & FI 8700056 A & EP 229623 A3 & HU 45046 A & HU 46305 A & US 4918073 A & NO 8700078 A & DK 8700082 A & AU 8767416 A & JP 62-167762 A & CN 87100040 A	30, 33-34

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JPO1/04015
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 01/21598 A1 (ASTRAZENECA AB) 29. Mar. 2001 (29. 03. 01) RN=3316 42-65-0 (ファミリーなし)	5-10, 12, 14-17
PX	WO 01/05784 A1 (DU PONT PHARM. CO.) 25. Jan. 2001 (25. 01. 01) RN=3 21435-77-2 (ファミリーなし)	5-10, 12, 13, 15-17
PX	JP 2000-321732 A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.) 24. Nov. 2000 (24. 1 1. 00) RN=307932-92-9 (ファミリーなし)	5-7, 9, 12, 16, 17
X	WO 95/20950 A1 (CAMBRIDGE NEUROSCIENCE INC.) 10. Aug. 1995 (10. 0 8. 95) RN=304465-19-8 & US 6143791 A & AU 9932226 A	5-7, 9, 12, 15-17
X	WO 00/21951 A1 (SMITHKLINE BEECHAM P. L. C.) 20. Apr. 2000 (20. 04. 00) RN=264264-11-1 etc. (ファミリーなし)	5, 6, 9, 13, 15-17
X	WO 00/17190 A2 (SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET d'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES) 30. Mar. 2000 (30. 03. 00) RN=26261 3-41-2 etc. & WO 00/17190 A3	5-7, 9, 12, 15-17
X	WO 00/12074 A2 (SCIOS INC.) 9. Mar. 2000 (09. 03. 00) RN=260427-36 -9 & WO 00/12074 A3 & AU 9957936 A & EP 1107758 A2	5-7, 9, 10, 12, 15-17
X	JP 2000-016984 A (PFIZER INC.) 18. Jan. 2000 (18. 01. 00) RN=25411 4-15-3 etc. & US 6200978 A	5-7, 9, 13, 15-17
X	US 5767129 A (WARNER LAMBERT CO.) 16. Jun. 1998 (16. 06. 98) RN=20 8925-23-9 etc. & US 5932573 A	5-7, 9, 13, 15-17
X	WO 98/07719 A1 (DONG WHA PHARM. IND. CO., LTD.) 26. Feb. 1998 (26. 0 2. 98) RN=203860-52-0 etc. & AU 9739529 A & CN 1228088 A & JP 2000-505096 A & EP 1021437 A1 & US 5929103 A & US 5932742 A	5-10, 12, 13, 15-17
X	WO 97/49695 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 31. Dec. 1997 (31. 12. 97) RN=201135-29-7 & EP 912550 A1 & JP 2000-512646 A & US 6025367 A	5, 6, 9, 15-17
X	WO 97/40051 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 30. Oct. 1997 (30. 10. 97) RN=198895-12-4 etc. & CA 2251625 A & AU 9724048 A & JP 10-226689 A & ZA 9703493 A & EP 915888 A1 & CN 1223659 A	5-7, 9, 13, 15-17
X	WO 96/30014 A1 (MERCK AND CO., INC.) 3. Oct. 1996 (03. 10. 96) RN=1 83270-26-0 & US 5631280 A & CA 2216526 A & AU 9653218 A & EP 817629 A1 & JP 11-503418 A	5-7, 9, 12, 15-17

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/04015

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 97/11069 A1 (FUJISAWA PHARM. CO., LTD.) 27. Mar. 1997 (27. 03. 97) RN=189269-32-7 & AU 9669997 A & EP 861243 A1 & JP 2000-515848 A & US 6008229 A & US 6100284 A	5-7, 9, 12, 13, 15-17
X	WO 96/39382 A1 (FUJISAWA PHARM. CO., LTD.) 12. Dec. 1996 (12. 12. 96) RN=186128-34-7 etc. & JP 11-506468 A	1-7, 9, 12, 15-17, 35, 36, 39, 40
X	WO 96/30014 A1 (MERCK AND CO., INC.) 3. Oct. 1996 (03. 10. 96) RN=183270-26-0 & US 5631280 A & AU 9653218 A & EP 817629 A1 & JP 11-503418 A	5-7, 9, 12, 15-17
X	WO 96/17606 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 13. Jun. 1996 (13. 06. 96) RN=80565-83-9 & AU 9641771 A	5-9, 15-17
X	WO 96/08491 A1 (BANYU PHARM. CO., LTD.) 21. Mar. 1996 (21. 03. 96) RN=177909-94-3 etc. & CA 2199855 A & AU 9534850 A & EP 781773 A1 & CN 1163614	5, 6, 13, 15-17
X	WO 95/17398 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 29. Jun. 1995 (29. 06. 95) RN=170691-11-9 etc. & EP 736023 A1 & JP 9-506885 A & US 5889022 A	5-12, 14-17
X	WO 95/13274 A1 (PFIZER INC.) 18. May. 1995 (18. 05. 95) RN=169949-31-9 etc. & CA 2176037 A & AU 9481049 A & EP 728132 A1 & CN 1134148 A & JP 9-500391 A & HU 76268 A & ZA 9408772 A & US 5750520 A & NO 9601841 A & FI 9601939 A & US 5861393 A	5-7, 9, 13, 15-17
X	EP 634401 A1 (AMERICAN CYANAMID CO.) 18. Jan. 1995 (18. 01. 95) RN=167158-98-7 etc. & US 5387685 A & JP 7-179422 A & CA 2128139 A & FI 9403392 A & NO 9402673 A & AU 9467501 A & ZA 9405211 A & HU 71412 A & CN 1114650 A & US 5550149 A & US 5561141 A & US 5639887 A	5-7, 9, 13, 15-17
X	WO 94/147035 A1 (DR. KARL THOMAE GMBH) 4. Aug. 1994 (04. 08. 94) RN=164644-27-3 etc. & DE 4301452 A & AU 9458841 A & EP 680469 A1 & JP 8-505862 A & FI 9503467 A & NO 9502869 A	5-7, 9, 15-17
X	EP 587180 A2 (SQUIBB E. R. AND SONS INC.) 16. Mar. 1994 (16. 03. 94) RN=158944-51-5 etc. & US 53746743 A & CA 2105959 A & AU 9346240 A & JP 6-293748 A	5-7, 9, 15-17
X	WO 93/20065 A1 (KYOTO PHARM. INDUSTRIES LTD.) 14. Oct. 1993 (14. 10. 93) RN=152631-13-5 etc. & CA 2109931 A & EP 597112 A1 & US 5538973 A	5-7, 9-13, 15-17

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/04015

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 93/12754 A2 (ABBOTT LABORATORIES) 8. Jul. 1993 (08. 07. 93) RN=152149-19-4 etc. & WO 93/12754 A3 & US 5288749 A & IL 104022 A & AU 9332789 A & EP 646112 A1 & JP 2001-505179 A	1-7, 9-11, 15-17, 35, 36, 39, 40
X	EP 517357 A1 (MERCK AND CO., INC.) 9. Dec. 1992 (09. 12. 92) RN=148 029-21-4 etc. & US 5175164 A & CA 2065078 A & JP 5-247030 A	5-7, 9, 10, 12, 13, 15-17
X	EP 508723 A1 (MERCK AND CO., INC.) 14. Oct. 1992 (14. 10. 92) RN=14 5303-74-8 etc. & US 5151435 A & CA 2065049 A & JP 5-247031 A	5-7, 9, 10, 12, 13, 15-17
X	EP 343560 A2 (WAKUNAGA PHARM. CO., LTD.) 29. Nov. 1989 (29. 11. 89) RN=127169-05-5 & JP 2-062875 A & US 5026856 A & EP 343560 A3	5-7, 9, 13, 15-17
X	EP 38177 A1 (SMITHKLINE CORP.) 21. Oct. 1981 (21. 10. 81) RN=80565 -83-9 etc. & US 4315935 A & FI 8101082 A & AU 8169200 A & JP 56-161374 A & CA 1162545 A & DK 8101606 A & ES 501195 A & ZA 8102403 A & IL 62631 A & NO 8101278 A & SU 1017169 A	5-7, 9, 15-17
X	EP 230179 A2 (ROUSSEL-UCLAF) 29. Jul. 1987 (29. 07. 87) RN=113760-44-4 etc. & FR 2591595 A & JP 62-148485 A & US 4699907 A & HU 45996 A & CA 1266471 A & US 4736042 A	5-7, 9, 10, 12, 15-17
PX	WO 01/32626 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 10. May. 2001 (10. 05. 01) RN=338959-31-2 (ファミリーなし)	5-7, 9, 12, 15-17
X	US 5256789 A (PFIZER INC.) 26. Oct. 1993 (26. 10. 93) RN=138936-51 -3 etc. (ファミリーなし)	5-7, 9, 11, 12, 15-17
X	WO 93/00335 A1 (PFIZER INC.) 7. Jan. 1993 (07. 01. 93) RN=147250-0 0-8 etc. & JP 5-009181 A & CA 2111460 A & EP 591255 A1 & US 5478822 A	5-7, 9, 15-17
X	JP 4-095070 A (TOYAMA KAGAKU KOGYO K.K.) 27. Mar. 1992 (27. 03. 92) RN=131964-45-9 (ファミリーなし)	5-7, 9, 12, 14-17
X	WO 91/16298 A1 (PFIZER INC.) 31. Oct. 1991 (31. 10. 91) RN=138911-11-2 etc. & JP 6-065204 A & IL 97866 A & CA 2078216 A & AU 9177986 A & EP 525111 A1 & HU 61723 A & BR 9106367 A & CN 1060286 A & ZA 9102935 A & NO 180482 A	5-7, 9, 11, 12, 15-17
X	JP 3-181478 A (BANYU PHARM. CO., LTD.) 7. Aug. 1991 (07. 08. 91) RN=137453-24-8 etc. (ファミリーなし)	5-7, 9, 14-17

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JPO1/04015
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 91/01724 A1 (SEARLE G.D., AND CO.) 21. Feb. 1991 (21. 02. 91) RN =136485-18-2 & EP 484437 A1 & JP 4-506967 A & WO 92/01667 A1	5-7, 9, 11, 12, 15-17
X	EP 422666 A2 (ABBOTT LAB.) 17. Apr. 1991 (17. 04. 91) RN=134648-23 -0 etc. & US 4963563 A & CA 2027325 A & JP 3-145470 A	1-7, 9, 14-17, 35, 36, 39, 40
X	EP 383281 A1 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD) 22. Aug. 1990 (22. 08. 90) RN=131964-45-9 & JP 3-047158 A & JP 3-197422 A & JP 3-232830 A & CA 2009886 A & AU 9049392 A & HU 58272 A & DD 299960 A & ES 2027468 A & EP 587193 A1 & FR 2643079 A & ZA 9001122 A & US 5280032 A & US 5472984 A & US 5658904 A & US 5612381 A & US 5719150 A & US 5872117 A	1-7, 9, 12, 14- 17, 35, 36, 39, 40
X	JP 56-147768 A (TEIKOKU CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.) 16. Nov. 19 81 (16. 11. 81) RN=81019-77-4 (ファミリーなし)	5-7, 9, 12, 15- 17
X	EP 2792 A1 (SANDOZ A.-G.) 11. Jul. 1979 (11. 07. 79) RN=72694-99-6 & FI 7803993 A & DK 7805835 A & JP 54-100366 A & ES 476529 A & AU 7943098 A & ZA 7900030 A	5-7, 9, 10, 15- 17
X	US 4156734 A (MERCK AND CO., INC.) 29. May. 1979 (29. 05. 79) RN=64 619-78-9 & US 4160835 A & US 5170654 A	5-7, 9-11
X	EP 457318 A1 (HOECHST-ROUSSEL PHARM. INC.) 21. Nov. 1991 (21. 11. 9 1) RN=138681-88-6 etc. & AU 9176182 A & NO 9101892 A & FI 9102363 A & CA 2042737 A & ZA 9103711 A & JP 4-226989 A & IL 98162 A & HU 61310 A & US 5173497 A & US 5264587 A	27-29
X	JP 63-290821 A (OTSUKA PHARM. CO., LTD.) 28. Nov. 1988 (28. 11. 88) RN=121200-86-0 etc. (ファミリーなし)	30, 31, 33, 34
X	US 4482560 A (OTSUKA PHARM. CO., LTD.) 13. Nov. 1984 (13. 11. 84) RN =78483-85-9 etc. & JP 56-043280 A & JP 56-049360 A & ZA 8005693 A & AT 8400688 A	30-34
X	EP 801060 A1 (PFIZER INC.) 15. Oct. 1997 (15. 10. 97) RN=198276-59 -4 etc. & CA 2201988 A & JP 10-036348 A	1-7, 9-12, 15- 17, 35, 36, 39, 40
PA	WO 01/21169 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 29. Mar. 2001 (29. 03. 01) (ファミリーなし)	1-36, 39, 40

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/04015

第I欄 2.

請求の範囲1-36, 39, 40に係る発明は、いずれも極めて多数の化合物に関するものであるが、上記のように、これら請求の範囲に記載された発明は極めて多数の文献により公知であり、一方、明細書に具体的に開示されているものは特定の化学構造を有する、ごく一部のもののみである。そして、新規性・進歩性を否定する先行技術文献を全てあげることはその数からみて、實際上非常に困難であり、かつ、上述のように明細書中では上記発明の十分な裏付けを欠いているため、有意義な国際調査をすることができる程度に所定の要件を満たしていない。

なお、この国際調査報告では明細書に具体的に開示された化合物に基づいて先行技術の調査を行った。

第II欄

請求の範囲1に記載された発明は、メラニン凝集ホルモン拮抗剤に関するもの、同5, 18, 27, 30に記載された発明は、化合物に関するものであり、いずれもマーカッシュ形式で記載されているが、これらの発明はいずれも上記の多数の刊行物に記載されるように、公知のものであり、重要な化学構造要素を共有する等の特別な技術的特徴を有するものではないから、本出願は単一性を有しない。

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/04015

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 37, 38 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲37, 38に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☒ 請求の範囲 1-36, 39, 40 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
特別ページ参照
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

特別ページ参照

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)